

Université de Montréal

**Le sommeil comme marqueur du déclin cognitif dans la maladie de
Parkinson**

par
Véronique Latreille

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en Psychologie – recherche et intervention
option Neuropsychologie clinique

mai 2016

© Véronique Latreille, 2016

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se caractérise principalement par la présence de symptômes moteurs. Cependant, d'autres symptômes, dits *non-moteurs*, sont fréquents dans la MP et assombrissent le pronostic; ceux-ci incluent notamment les désordres du sommeil et les troubles cognitifs. De fait, sur une période de plus de 10 ans, jusqu'à 90 % des patients avec la MP développeraient une démence. L'identification de marqueurs de la démence dans la MP est donc primordiale pour permettre le diagnostic précoce et favoriser le développement d'approches thérapeutiques préventives. Plusieurs études ont mis en évidence la contribution du sommeil dans les processus de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de consolidation mnésique, notamment l'importance des ondes lentes (OL) et des fuseaux de sommeil (FS). Très peu de travaux se sont intéressés aux liens entre les modifications de la microarchitecture du sommeil et le déclin cognitif dans la MP. L'objectif de cette thèse est de déterminer, sur le plan longitudinal, si certains marqueurs électroencéphalographiques (EEG) en sommeil peuvent prédire la progression vers la démence chez des patients atteints de la MP. La première étude a évalué les caractéristiques des OL et des FS durant le sommeil lent chez les patients avec la MP selon qu'ils ont développé ou non une démence (MP-démence vs MP-sans démence) lors du suivi longitudinal, ainsi que chez des sujets contrôles en santé. Comparativement aux patients MP-sans démence et aux sujets contrôles, les patients MP-démence présentaient au temps de base une diminution de la densité, de l'amplitude et de la fréquence des FS. La diminution de l'amplitude des FS dans les régions postérieures était associée à de moins bonnes performances aux tâches visuospatiales chez les patients MP-démence. Bien que l'amplitude

des OL soit diminuée chez les deux groupes de patients avec la MP, celle-ci n'était pas associée au statut cognitif lors du suivi. La deuxième étude a évalué les marqueurs spectraux du développement de la démence dans la MP à l'aide de l'analyse quantifiée de l'EEG en sommeil lent, en sommeil paradoxal et à l'éveil. Les patients MP-démence présentaient une diminution de la puissance spectrale sigma durant le sommeil lent dans les régions pariétales comparativement aux patients MP-sans démence et aux contrôles. Durant le sommeil paradoxal, l'augmentation de la puissance spectrale en delta et en thêta, de même qu'un plus grand ratio de ralentissement de l'EEG, caractérisé par un rapport plus élevé des basses fréquences sur les hautes fréquences, était associée au développement de la démence chez les patients avec la MP. D'ailleurs, dans la cohorte de patients, un plus grand ralentissement de l'EEG en sommeil paradoxal dans les régions temporo-occipitales était associé à des performances cognitives moindres aux épreuves visuospatiales. Enfin, durant l'éveil, les patients MP-démence présentaient au temps de base une augmentation de la puissance spectrale delta, un plus grand ratio de ralentissement de l'EEG ainsi qu'une diminution de la fréquence dominante occipitale alpha comparativement aux patients MP-sans démence et aux contrôles. Cette thèse suggère que des anomalies EEG spécifiques durant le sommeil et l'éveil peuvent identifier les patients avec la MP qui vont développer une démence quelques années plus tard. L'activité des FS, ainsi que le ralentissement de l'EEG en sommeil paradoxal et à l'éveil, pourraient donc servir de marqueurs potentiels du développement de la démence dans la MP.

Mots-clés : maladie de Parkinson, EEG, fuseaux de sommeil, ondes lentes, sommeil paradoxal, cognition, démence

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized principally by its motor symptoms. However, non-motor symptoms are frequent in PD and are associated with a poorer prognosis; these include sleep disorders and cognitive impairments. Indeed, prospective studies have shown that over a 10-year period, up to 90% of PD patients will develop dementia. Therefore, identifying clinical risk factors or markers of dementia in PD is essential, notably for early diagnosis, but also to facilitate the development of preventive therapeutic approaches. There is increasing evidence for a relationship between sleep and cognition in normal and pathological aging. Electroencephalographic (EEG) events during non-rapid eye movement (N-REM), including sleep spindles and slow waves (SW), may contribute to brain plasticity, learning, and memory processes. However, very few studies have investigated the relationships between sleep changes and cognitive decline in PD. The objective of this thesis is to examine whether specific sleep EEG markers are associated with increased likelihood of developing dementia on prospective follow-up assessment in PD patients. The first study evaluated baseline N-REM sleep SW and spindle characteristics in PD patients according to their cognitive status (presence or absence of dementia) at follow-up (mean 4,5 years), along with a group of healthy controls. Compared to PD patients who remained dementia-free and controls, PD patients who developed dementia at follow-up showed lower baseline spindle density, amplitude, and frequency. Lower spindle amplitude in posterior cortical regions was associated with poorer visuospatial abilities in demented PD patients. SW amplitude was lower in both PD groups at baseline, regardless of dementia status at follow-up. The second study examined EEG spectral markers of dementia across three states of consciousness (N-REM sleep, REM sleep, and wakefulness) in PD using power

spectral analysis. PD patients who developed dementia at follow-up showed lower N-REM sleep sigma power in parietal areas compared to both PD patients who remained dementia-free and controls. During REM sleep, PD patients who converted to dementia showed, at baseline, higher power in delta and theta bands and a higher EEG slowing ratio (increased slow-to-fast frequencies ratio) compared to PD patients who remained dementia-free and controls. In both PD groups, higher slowing ratios in temporal and occipital regions during REM sleep were associated with poor performance on visuospatial tests. Finally, PD patients who later developed dementia showed lower dominant occipital frequency as well as higher delta and slowing ratio during wakefulness compared to PD patients who remained dementia-free and controls. This thesis suggests that specific EEG alterations during sleep and wakefulness, mainly in posterior cortical regions, can identify PD patients who will later develop dementia. Sleep spindle activity, as well as REM sleep and wake EEG slowing, could thus serve as additional markers of cognitive decline in PD.

Keywords: Parkinson's disease, EEG, sleep spindles, slow waves, rapid eye movement sleep, cognition, dementia

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Dédicace	xii
Remerciements	xiii
Chapitre I : Contexte théorique	1
1. Introduction générale	2
2. La maladie de Parkinson	2
2.1. Description clinique et critères diagnostiques	3
2.2. Pathophysiologie	5
2.3. Symptomatologie non-motrice	6
3. Le fonctionnement cognitif dans la MP	9
3.1. Profil neuropsychologique	9
3.2. La démence parkinsonienne	11
3.3. Pathophysiologie des troubles cognitifs	12
4. Électroencéphalographie des états de conscience	15
4.1. L'état d'éveil	16
4.2. Le sommeil lent	18
4.2.1. Les fuseaux de sommeil	20
4.2.2. Les ondes lentes	22
4.3. Le sommeil paradoxal	23
5. L'analyse quantitative de l'EEG à l'éveil dans la MP	24
6. Le sommeil dans la MP	27
6.1. L'architecture du sommeil	27
6.2. L'analyse quantitative de l'EEG en sommeil	28
6.2.1. Les oscillations en sommeil lent	28

6.2.2. L'analyse spectrale de l'EEG en sommeil	30
7. Les liens entre le sommeil et la cognition	31
7.1. Le rôle du sommeil dans les processus d'apprentissage et de consolidation de la mémoire	31
7.2. Apports des études sur le vieillissement pathologique dans la compréhension des mécanismes sous-tendant le rôle du sommeil dans la cognition	35
8. Problématique	37
9. Objectifs et hypothèses	38
9.1. Première étude	38
9.2. Deuxième étude	39
Chapitre II : Méthodologie et résultats	41
Article 1: <i>Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia</i>	42
Article 2: <i>Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease</i>	84
Chapitre III : Discussion générale	125
1. Résumé et interprétation générale des résultats	126
2. Altérations de la microarchitecture du sommeil dans le vieillissement pathologique	132
3. Anomalies de l'EEG comme marqueurs de la démence dans la MP : aperçu des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents	134
4. Limites des études	139
5. Contributions originales de la thèse	142
6. Avenues de recherches futures	143
7. Conclusion	143
Bibliographie	145
Annexe 1 : Curriculum Vitae abrégé	i

Liste des tableaux

Chapitre II : Méthodologie et résultats

Article 1: Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia

Table 1. Baseline demographic, clinical, and polysomnographic characteristics.

Table 2. Cognitive performances on neuropsychological tests at baseline.

Suppl. Table A.1. Cognitive testing, variables and normative data.

Article 2: Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease

Table 1. Baseline demographic, clinical, and polysomnographic characteristics.

Table 2. Receiver operating characteristic curves in demented patients and controls.

Liste des figures

Chapitre II : Méthodologie et résultats

Article 1: Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia

Figure 1. Sleep spindle characteristics in PD patients who developed dementia, PD patients who remained dementia-free, and controls.

Figure 2. Slow wave characteristics in PD patients who developed dementia, PD patients who remained dementia-free, and controls.

Article 2: Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease

Figure 1. PDD patients showed higher REM sleep EEG slowing.

Figure 2. PDD patients showed higher wake EEG slowing, paralleled by a lower occipital alpha peak frequency.

Figure 3. PDD patients showed lower N-REM sleep EEG sigma power.

Suppl. Figure 1. EEG absolute spectral parameters showing no significant differences across groups and derivations.

Liste des abréviations

En français

ANCOVA : Analyse de covariance

ANOVA: Analyse de variance

DA: Dopamine

DCL: Démence à corps de Lewy

EEG: Électroencéphalogramme

EMG: Électromyogramme

EOG: Électrooculogramme

FS: Fuseaux de sommeil

H&Y: Hoehn and Yahr

MA: Maladie d'Alzheimer

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MOR: Mouvement oculaire rapide

MP: Maladie de Parkinson

NTLD: noyau tegmentaire latérodorsal

NTPP: noyau tegmentaire pédonculopontin

OL: Ondes lentes

PLT: Potentialisation à long terme

PSG: Polysomnographie

SL: Sommeil lent

SOL: Sommeil à ondes lentes

SP: Sommeil paradoxal

SRA: Système réticulaire ascendant

TCL: Trouble cognitif léger

TCL-a : Trouble cognitif léger amnésique

TCSP: Trouble comportemental en sommeil paradoxal

TEMP: Tomographie par émission monophotonique

En anglais

ANCOVA: Analysis of covariance

ANOVA: Analysis of variance

BAI: Beck Anxiety Inventory

BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition

CI : Confidence interval

DOF: Dominant occipital frequency

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text
Revision

EEG: Electroencephalography

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

H&Y: Hoehn and Yahr

LTP: Long term potentiation

MCI: Mild cognitive impairment

MEG: Magnetoencephalography

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MRI: Magnetic resonance imaging

N-REM: Non-rapid eye movement

OR: Odds ratio

PD: Parkinson's disease

PDD: Parkinson's disease patients who developed dementia

PD-Dementia: Parkinson's disease patients who developed dementia

PDnD: Parkinson's disease patients who remained dementia-free

PD-No dementia: Parkinson's disease patients who remained dementia-free

PSG: Polysomnography

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

RBD: Rapid eye movement sleep behavior disorder

REM: Rapid eye movement

ROC: Receiver operator characteristic

SEM: Standard error of the mean

SPECT: Single-photon emission computed tomography

SW: Slow waves

TMT: Trail Making Test

UPDRS-III: Part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

*À mes chers parents,
et à ma grand-mère Germaine,*

Remerciements

Huit années se sont (déjà) écoulées depuis mon entrée dans le monde de la recherche. À l'exception de quelques heures (bon peut-être quelques jours...), j'ai apprécié chaque moment de ces dernières années. J'ai été entourée de gens plus-que-formidables, qui ont fait de mon expérience doctorale une réussite. Mille fois merci.

Je remercie profondément mes deux directeurs de thèse, Jean-François et Julie. D'abord, Jean-François, qui m'a accueillie dans son équipe en février 2008, alors que je débute mon baccalauréat et que je n'avais aucune expérience en recherche. Mille fois merci Jean-François de m'avoir communiqué ton enthousiasme et ta passion pour la recherche et la découverte, et de m'avoir offert tant de possibilités professionnelles. Julie, avec qui j'ai d'abord collaboré, mais qui est devenue une « vraie » codirectrice dans les dernières années. Mille fois merci Julie de m'avoir dit, et répété, d'« aller réfléchir ». Ce pouvait être frustrant parfois, au début, mais je suis capable de voir maintenant où tu voulais m'amener. Je suis également capable de voir tout le chemin intellectuel, mais aussi personnel, que j'ai fait depuis ces huit années, grâce à votre soutien et à votre confiance. Mille fois merci. L'année 2016 marque peut-être la fin de mon doctorat, mais certainement pas la fin de notre collaboration.

Huit ans de bonheur à côtoyer des collègues en or au CÉAMS. Mille fois merci à celles qui m'ont inspiré comme femmes chercheuses et mères de famille, Marie-Hélène, Dominique, Nadia, et à mes chers collègues pour leur support moral, leur aide technique et statistique précieuse, Jean, Gaétan, Mireille, Sébastien, Sonia, Sylvie. Si seulement je pouvais vous cloner et vous amener à Boston! Mes ami(e)s. Que ce soit au CÉAMS, en congrès ou dans nos soirées de labo, plein de souvenirs qui resteront gravés à jamais dans ma mémoire. Mille fois merci Jessica, Daphné, Sonia, Shady, Christophe, Pauline, Frédérique, Marjolaine, Jonathan, Benjamin, Thaïna, Maude, Pierre-Olivier, Véronique.

Durant mes stages cliniques ou mes internats, j'ai eu la chance d'avoir des mentors exceptionnels. Mille fois merci Anne, Catherine, Stephan, Marie, Simon.

Bestcohortever. La meilleure cohorte. Je vous aime. Bianca, Caroline, Geneviève, Isabelle, Jenny, Joanie, Johnathan, Natacha, Sandrine. D'autres personnes merveilleuses m'ont entouré ces dernières années, Isabelle, Laurence, Sébastien, Synthia, Samuel. Mille fois merci

à vous tous pour votre présence, votre support, votre amitié. À vos côtés, je débiterais un deuxième doctorat demain, sans blague. Je vous aime.

Mille fois merci à mes plus grandes admiratrices et amies de longue date Sophie, Marie-Christine, Joanie, Marie-Audrey, Stéphanie, Catherine, Alexane. Je vous aime. Vous m'avez aidée à garder le parfait équilibre entre le travail et la vie sociale.

Ma famille. Mes piliers. Vous avez toujours cru en moi, même quand j'ai décidé, à l'âge de 15 ans, de devenir neuropsychologue. Ah bien, ça prend un doctorat... Mes chers parents, Johanne et Jean-Denis, les mots ne suffisent pas pour décrire à quel point je vous suis reconnaissante de m'avoir soutenue, tant moralement que financièrement, tout au long de mes études. Je vous aime tellement. Mille fois merci à toute ma famille, à mes plus grands supporteurs. Ma sœur Andrée-Anne, ma grand-mère Germaine, Lucie, François B, Sébastien, Pierre, Sylvie, Christian, Suzanne, Claude, Alexina, Carolyne, Michel, Amélie, Simon, Carine, François G, Léa, Victor, Gabrielle. Un merci tout spécial à Carolyne, qui a lu et révisé ma thèse (vive les traductrices!). Enfin, comme dirait notre cher Gilles :

« Un p'tit yé pour Véro, Yé!

Deux p'tits yé pour Véro, Yé yé!

Un long yé pour Véro, Yééééé!

Notre cri d'équipe,

Zip ta fly! ».

Chapitre I : Contexte théorique

1. Introduction générale

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui se caractérise sur le plan clinique par des symptômes moteurs (tremblement au repos, rigidité musculaire et bradykinésie). Cependant, les symptômes non-moteurs, notamment les troubles du sommeil et de la cognition, sont fréquents et peuvent apparaître très tôt dans l'évolution de la maladie. Par ailleurs, la présence d'une démence dans la MP est associée à une baisse de la qualité de vie des patients et de leurs proches, à une espérance de vie plus courte et à des coûts sociaux et médicaux élevés, en plus d'être un facteur important menant au placement en institution. L'identification de facteurs de risque cliniques et de marqueurs de la démence dans la MP est donc primordiale pour permettre le diagnostic précoce et favoriser le développement d'interventions thérapeutiques préventives. Le premier volet de la thèse vise à identifier si des marqueurs électroencéphalographiques (EEG) durant le sommeil lent peuvent prédire la progression vers la démence dans la MP, dans une perspective longitudinale. Le deuxième volet de la thèse vise une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les anomalies de l'EEG en lien avec la détérioration cognitive dans la MP, et portera sur l'analyse spectrale des rythmes cérébraux à travers trois états de conscience, c'est-à-dire le sommeil lent, le sommeil paradoxal et l'éveil.

2. La maladie de Parkinson

Il y a près de 200 ans, dans son traité intitulé « *An Essay on the Shaking palsy* », James Parkinson décrivait pour la première fois le tableau clinique de la maladie qu'il nomma la « paralysie agitante » (du latin *paralysis agitans*) :

« *Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.* » (Extrait tiré de James Parkinson, 1817; monographie reproduite dans Parkinson, 2002).

Cinquante-cinq ans plus tard, Jean-Martin Charcot, neurologue français, suggéra l'utilisation du terme « maladie de Parkinson » afin de définir l'ensemble du spectre clinique de cette entité pathologique, caractérisée par un tremblement au repos chez certains patients ou une forme plus rigide chez d'autres :

« Nous appuierons actuellement sur un trait qui, croyons-nous, a échappé à Parkinson ainsi qu'à la plupart des auteurs qui l'ont suivi : nous voulons parler de la *rigidité* que subissent, à une certaine époque de la maladie, les muscles des membres, du tronc, et le plus souvent ceux aussi du cou. Quand ce symptôme s'annonce, les malades accusent des crampes suivies de roideur, d'abord passagères, puis plus ou moins durables et s'exagérant par exacerbations. [...] La roideur musculaire, devenue permanente, impose à ces malades, dans beaucoup de cas, une attitude toute particulière. » (Charcot, 1886, p. 151).

2.1. Description clinique et critères diagnostiques

La MP figure parmi les désordres neurodégénératifs les plus communs, touchant près de 2 % de la population âgée de plus de 65 ans (Alves, Forsaa, Pedersen, Dreetz Gjerstad, & Larsen, 2008). La maladie survient en moyenne entre l'âge de 55 et 65 ans, bien qu'une forme plus précoce existe, dans environ 4 % des cas, où les signes cliniques de la maladie débutent avant l'âge de 50 ans (Alves et al., 2008; Van Den Eeden, 2003). Une plus grande proportion

d'hommes que de femmes seraient touchés par la MP, un ratio jusqu'à 1,5 fois supérieur (Horsfall, Petersen, Walters, & Schrag, 2013; Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee, & Patrie, 2004). La cause de la MP demeure inconnue à ce jour, bien que les plus récents travaux orientent vers une origine multifactorielle, intégrant des facteurs métaboliques (p. ex., stress oxydatif, dysfonctions mitochondriales), génétiques et environnementaux (p. ex., pesticides) (Lill et al., 2012; Pacelli et al., 2015; Ritz, Paul, & Bronstein, 2016).

Sur le plan clinique, la MP se caractérise principalement par des symptômes moteurs comme le tremblement au repos, la rigidité musculaire, la bradykinésie (ralentissement dans la planification, l'initiation et l'exécution des mouvements) et une atteinte des réflexes posturaux (Calne, Snow, & Lee, 1992). Le diagnostic clinique *probable* de la MP repose sur la présence d'au moins trois de ces quatre signes cardinaux (Calne et al., 1992), alors qu'une confirmation histopathologique post mortem est nécessaire pour le diagnostic *définitif* de la maladie (Gelb, Oliver, & Gilman, 1999). Dans sa forme idiopathique, la MP doit être différenciée des autres syndromes parkinsoniens, notamment la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée et la dégénérescence cortico-basale, ou encore d'un parkinsonisme secondaire à un médicament ou à une lésion cérébrale. La présence de traits atypiques, dont une instabilité posturale sévère, des chutes fréquentes, une démence sévère précoce, des anomalies du mouvement des yeux, ainsi qu'une faible réponse à la médication dopaminergique, écarte habituellement un diagnostic de MP (Calne et al., 1992).

2.2. Pathophysiologie

Les synucléinopathies regroupent un ensemble de désordres neurodégénératifs dont font partie notamment la MP et la démence à corps de Lewy (DCL). Ces maladies partagent une pathophysiologie commune; elles sont caractérisées par une accumulation abondante et anormale de corps de Lewy. Ces inclusions de Lewy contiennent des agrégats de la protéine α -synucléine, qui lorsque présentes en quantités importantes, entraîneraient progressivement des dysfonctions à l'intérieur de la cellule, jusqu'à la mort cellulaire (Galvin, Lee, & Trojanowski, 2001). Dans la MP, ces corps de Lewy se retrouvent principalement dans la substance noire *pars compacta*. D'ailleurs, durant l'examen post mortem, la détection de corps de Lewy dans la substance noire *pars compacta* est essentielle pour le diagnostic pathologique de la MP (Gibb & Lees, 1988).

La mort progressive des neurones dopaminergiques (DA) de la substance noire produirait une cascade complexe de changements chimiques; de par ses voies de projections vers le striatum (voie nigro-striée), la baisse d'activité DA de la substance noire entraînerait une dénervation DA striatale, ce qui par la suite aurait comme effet de modifier la transmission chimique d'autres noyaux gris centraux, dont le globus pallidus, le noyau sous-thalamique et le thalamus (Jellinger, 2012). Cette cascade chimique serait à l'origine de l'apparition de la plupart des symptômes moteurs de la maladie. D'ailleurs, la médication DA (lévodopa) est le traitement de première ligne pour atténuer la symptomatologie motrice de la MP. Outre la pharmacologie, le traitement par stimulation cérébrale profonde, qui cible principalement les noyaux gris centraux, est également possible dans les stades plus avancés

de la maladie ou chez les patients qui bénéficient peu de la pharmacologie (Fasano, Daniele, & Albanese, 2012).

2.3. Symptomatologie non-motrice

Alors qu’initialement, James Parkinson décrit la MP comme un désordre presque exclusivement moteur, Jean-Martin Charcot souligna, dès 1861, la présence de *symptômes accessoires*, dont des difficultés *psychiques* chez certains patients :

« Les facultés intellectuelles conservent, dans les premières périodes de la paralysie agitante, une netteté remarquable, et qui contraste vivement avec la perturbation des fonctions locomotrices. On constate il est vrai, dès cette époque, chez certains sujets, et cette particularité est très accusée chez un de nos malades, une hésitation, une lenteur très marquée des réponses; mais cette lenteur pourrait bien être due à une difficulté d’accommodation des agents de la parole, plutôt qu’à une obnubilation réelle de l’intelligence; car souvent les réponses, si on les examine en elles-mêmes, témoignent, au contraire, d’une compréhension très claire et très exacte; plus tard, en général, les facultés psychiques s’affaissent décidément; en même temps l’on observe, dans certains cas, tous les signes d’une caducité précoce. » (Charcot, 1861, p. 848).

La MP est bien reconnue pour ses manifestations motrices, associées à une perte des neurones DA de la substance noire *pars compacta*. Cependant, d’autres symptômes, dits *non-moteurs*, assombrissent également le tableau clinique de la maladie. Ceux-ci incluent notamment les dysfonctions autonomiques (hypotension orthostatique, constipation), les troubles sensoriels et perceptuels (olfaction, vision des couleurs, douleur), les troubles

psychiatriques (anxiété, dépression, hallucinations), les perturbations cognitives (trouble cognitif léger, démence) et les désordres du sommeil (trouble comportemental en sommeil paradoxal, insomnie, somnolence diurne excessive) (Barone, 2010; Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006). Ces symptômes non-moteurs ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients et de leur entourage, et ils seraient considérés tout aussi invalidants que les symptômes moteurs, notamment en raison de leur faible réponse à la médication DA.

Outre le système DA, plusieurs autres systèmes neurochimiques sont altérés dans la MP, et parfois même avant l'apparition des signes moteurs nécessaires au diagnostic clinique de la maladie (Chaudhuri et al., 2006). En effet, on retrouve des corps de Lewy en quantité anormale dans plusieurs autres structures cérébrales, notamment le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'aire tegmentale ventrale, les noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux (NTPP/NTLD), le noyau basal de Meynert, le noyau antérieur olfactif, l'amygdale et l'hippocampe (Del Tredici & Braak, 2016; Dickson et al., 2009; Hall et al., 2014; Halliday, Leverenz, Schneider, & Adler, 2014; Jellinger, 2012). En entraînant la mort neuronale, ces corps de Lewy vont progressivement perturber la transmission de nombreux systèmes chimiques, dont le système cholinergique (NTPP/NTLD, noyau basal de Meynert), noradrénergique (locus coeruleus) et sérotoninergique (noyaux du raphé). Les déficits de neurotransmission de ces systèmes seraient à l'origine de plusieurs symptômes non-moteurs; 1) cholinergique (troubles cognitifs/exécutifs, dysfonctions autonomiques, troubles du sommeil), 2) noradrénergique (dysfonctions autonomiques, troubles de l'humeur, troubles exécutifs), et 3) sérotoninergique (troubles de l'humeur) (Barone, 2010). La neuropathologie de la MP s'étendrait donc largement au-delà du système DA nigro-strié.

Braak et collègues (2003) ont proposé un modèle à six stades pour expliquer la distribution et la progression de l' α -synucléine dans la MP, qui selon eux, se produirait en séquences non-aléatoires et bien prévisibles. Ainsi, le processus de neurodégénération débiterait de manière précoce dans le noyau dorsal moteur du nerf vague (stade 1), puis évoluerait progressivement vers les structures du tronc cérébral (p. ex., complexe coeruleus-subcoeruleus, noyau dorsal du raphé; stade 2), le mésencéphale (p. ex., substance noire *pars compacta*; stade 3), le prosencéphale basal (p. ex., noyau basal de Meynert) et le cortex entorhinal (stade 4), et finalement vers l'ensemble du néocortex (stades 5-6) (Braak et al., 2003). Selon ces auteurs, ce modèle explique pourquoi les symptômes non-moteurs et non-DA de la maladie sont souvent observés plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs (au stade 3). Notamment, l'atteinte précoce des noyaux du tronc cérébral (noyaux du raphé, complexe coeruleus-subcoeruleus), impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil, pourrait expliquer en partie la survenue hâtive de certains troubles du sommeil dans la MP (Del Tredici & Braak, 2016).

Soulignons cependant que ce modèle est hautement critiqué par certains chercheurs, notamment en raison d'un biais dans la sélection des sujets à l'étude : les patients avec la MP devaient présenter des corps de Lewy dans le noyau dorsal moteur du nerf vague, soit le site d'initiation de la pathologie selon Braak (Kalaitzakis, Graeber, Gentleman, & Pearce, 2008). De plus, ce modèle n'expliquerait pas dans tous les cas la séquence d'apparition des symptômes cliniques; plusieurs patients présentent un trouble cognitif léger très tôt dans l'évolution de la maladie, parfois au même moment que le diagnostic de MP est émis, et inversement, jusqu'à 55 % des patients asymptomatiques sur le plan cognitif présentent une

pathologie équivalente aux stades 5-6 de Braak (Parkkinen, Pirttila, & Alafuzoff, 2008). D'autres études seront donc nécessaires afin de mieux caractériser la neurodégénérescence dans la MP, notamment en confrontant les résultats pathologiques et cliniques.

3. Le fonctionnement cognitif dans la MP

3.1. Profil neuropsychologique

La plupart des études réalisées chez les patients avec la MP sans démence associée mettent en évidence des déficits au niveau des fonctions attentionnelles/exécutives (mémoire de travail, flexibilité mentale, planification), de la mémoire épisodique, des habiletés visuospatiales et de la vitesse du traitement de l'information (Aarsland, 2016; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010; Litvan et al., 2011). Dans la MP, les difficultés en mémoire épisodique seraient davantage limitées à la récupération des informations en mémoire (rappel libre), de nature plus exécutive que le processus de consolidation (Aarsland, 2016; Gratwicke, Jahanshahi, & Foltynie, 2015). Certaines études ont néanmoins rapporté des difficultés d'encodage et de consolidation en mémoire chez les patients avec la MP, particulièrement dans les stades plus avancés de la maladie (Gratwicke et al., 2015).

Depuis les dernières années, il y a un intérêt grandissant pour l'étude des stades pré-démenciels de plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) ou la MP. Il est en effet possible d'identifier des changements significatifs sur le plan cognitif de nombreuses années avant la manifestation de la démence. Bien que le concept de trouble cognitif léger (TCL) fut initialement suggéré comme un stade précurseur de la MA, il est désormais également reconnu comme un facteur de risque clinique majeur au

développement de la démence dans la MP. Le TCL définit un fonctionnement cognitif qui est déficitaire par rapport à ce qui est attendu pour l'âge d'un individu, sans toutefois remplir tous les critères de démence (ceux-ci seront détaillés dans la prochaine section) (Petersen & Morris, 2005). Ainsi, les déficits cognitifs ne doivent pas empêcher significativement la réalisation des activités de la vie de tous les jours. Différents sous-types de TCL peuvent être définis, soit le TCL amnésique à domaine unique (une atteinte isolée de la mémoire), le TCL non-amnésique à domaine unique (une atteinte d'un domaine cognitif autre que la mémoire), le TCL amnésique à domaines multiples (une atteinte de plusieurs domaines cognitifs, dont la mémoire) et le TCL non-amnésique à domaines multiples (une atteinte de plusieurs domaines cognitifs, épargnant la mémoire) (Petersen & Morris, 2005).

Le TCL est fréquent dans la MP, affectant entre 17 et 38 % des patients selon les études transversales (Dalrymple-Alford et al., 2011; Litvan et al., 2011), et jusqu'à 20 % des patients nouvellement diagnostiqués avec la MP (Aarsland, 2016; Broeders et al., 2013). La fréquence du TCL augmente avec l'âge des patients ainsi qu'avec la durée et la sévérité de la maladie (Litvan et al., 2011). Le principal sous-type de TCL retrouvé chez les patients avec une MP est le TCL non-amnésique à domaine unique, affectant particulièrement les habiletés visuospatiales (Goldman, Weis, Stebbins, Bernard, & Goetz, 2012). Par ailleurs, les patients atteints d'une MP associée à un TCL sont à plus haut risque de développer une démence, et le risque évolutif serait plus rapide lorsque le déficit cognitif touche plusieurs domaines (TCL à domaines multiples) (Aarsland, 2016).

3.2. La démence parkinsonienne

Selon les critères diagnostiques de la *Movement Disorder Society Task Force*, la démence parkinsonienne est caractérisée par la présence de troubles cognitifs majeurs touchant au moins deux domaines cognitifs et représentant un déclin par rapport au fonctionnement prémorbide (Emre et al., 2007). Ces atteintes cognitives empêchent la réalisation des activités quotidiennes (sociales, professionnelles et personnelles). L'apparition du syndrome démentiel doit être insidieuse et de progression lente, et doit s'inscrire dans un tableau clinique de MP bien défini sur le plan diagnostique. Ainsi, selon ces critères, on distingue cliniquement la DCL de la démence parkinsonienne, où dans la DCL, la démence apparaît avant, ou parallèlement, la manifestation des symptômes moteurs (Emre et al., 2007). Enfin, la présence d'au moins un symptôme comportemental (apathie, dépression ou anxiété, hallucinations, délires, hypersomnolence diurne) supporte également un diagnostic de démence parkinsonienne (Emre et al., 2007).

Selon les études transversales, la démence touche entre 25 et 30 % des patients avec la MP (Litvan et al., 2011). Les études prospectives montrent que sur une période de plus de 10 ans, entre 75 et 90 % des patients avec la MP vont développer une démence (Aarsland & Kurz, 2010b; Buter et al., 2008; Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008; Hobson & Meara, 2015). Le risque de développer une démence est près de 2,5 fois supérieur chez les patients atteints de la MP comparativement à des sujets âgés de plus de 65 ans qui n'ont pas la MP (Perez et al., 2012).

La présence d'une démence dans la MP est associée à une baisse de la qualité de vie des patients et de leurs proches, à une espérance de vie plus courte et à des coûts sociaux et médicaux élevés, en plus d'être un facteur important menant au placement en institution (Aarsland & Kurz, 2010a). L'identification de facteurs de risque cliniques et de marqueurs de la démence dans la MP est donc primordiale pour permettre le diagnostic précoce et favoriser le développement d'approches thérapeutiques préventives. Quelques études ont mis en évidence que l'âge, la forme akinéto-rigide et mixte (forme akinéto-rigide et tremblante) de la maladie, la présence de dysfonctions autonomiques, d'un trouble comportemental en sommeil paradoxal, et des manifestations hallucinatoires hâtives pourraient être des facteurs de risque cliniques au développement d'une démence dans la MP (Aarsland & Kurz, 2010a; Anang et al., 2014; Fereshtehnejad et al., 2015; Vasconcellos & Pereira, 2015). Sur le plan cognitif, outre la présence d'un TCL, certains marqueurs ont également été identifiés : au temps de base, la présence de difficultés aux tâches évaluant la fluidité verbale (sémantique et alphabétique), la mémoire épisodique verbale (rappels immédiat et différé), ainsi que les habiletés visuoconstructives/visuospatiales seraient associées au développement d'une démence quelques années plus tard (entre 5 et 10 ans) (Domellof, Ekman, Forsgren, & Elgh, 2015; Hobson & Meara, 2015; Vasconcellos & Pereira, 2015; Williams-Gray et al., 2013).

3.3. Pathophysiologie des troubles cognitifs

Alors que les symptômes moteurs de la maladie sont bien connus pour être liés à la perte DA de la voie nigro-striée, les mécanismes spécifiques qui sous-tendent les troubles cognitifs dans la MP restent à être élucidés. Néanmoins, les données les plus récentes suggèrent que les dysfonctions cholinergiques, DA et noradrénergiques contribueraient à l'apparition des

troubles cognitifs dans la MP (Kehagia et al., 2010; Tata, Velluto, D'Angelo, & Reale, 2014). Compte tenu de l'implication du système cholinergique dans l'apparition des troubles de la mémoire dans la MA, la plupart des études se sont penchées sur les perturbations de ce système dans la MP. De fait, les autres systèmes de neurotransmission, dont le système noradrénergique, ont été moins étudiés dans la MP.

Chez l'humain, les deux systèmes cholinergiques modulateurs majeurs proviennent du prosencéphale basal (noyau basal de Meynert) et du tronc cérébral (NTPP/NTLD) (Muller & Bohnen, 2013). Tous deux détiennent des voies de projections distinctes; les neurones du noyau basal de Meynert se projettent sur tout le cortex, de même que l'hippocampe (Liu, Chang, Pearce, & Gentleman, 2015; Tata et al., 2014), alors que les NTPP/NTLD se projettent principalement aux structures sous-corticales (dont le thalamus, la substance noire, le globus pallidus, le striatum, le noyau dorsal du raphé et le locus coeruleus) ainsi qu'au prosencéphale basal (Gut & Winn, 2016; Muller & Bohnen, 2013; Pahapill & Lozano, 2000; Tata et al., 2014). L'influence corticale des NTPP/NTLD proviendrait majoritairement des connections thalamiques, bien que certaines évidences aient montré la présence de projections directes aux régions frontales (Gut & Winn, 2016).

Tel que discuté précédemment, dans la MP, des dépôts d' α -synucléine sont retrouvés dans ces deux systèmes cholinergiques modulateurs, qui vont progressivement dégénérer avec l'évolution de la maladie (Braak et al., 2003; Dickson et al., 2009; Halliday et al., 2014). Soulignons néanmoins que la déplétion cholinergique demeure très hétérogène dans la MP, variant de 5 à 25 %, notamment en raison du patron d'atteinte, qui peut toucher différemment

les neurones cholinergiques du prosencéphale basal et ceux du tronc cérébral (Muller & Bohnen, 2013).

À l'aide de techniques d'imagerie *in vivo* permettant de quantifier l'activité de l'acétylcholine, des chercheurs ont démontré une réduction cholinergique dans le cortex de patients avec la MP sans démence associée, alors que ces réductions étaient davantage marquées dans la démence parkinsonienne, affectant particulièrement les régions corticales postérieures (Hilker et al., 2005; Klein et al., 2010; Muller & Bohnen, 2013; Shimada et al., 2009). De plus, une étude a montré que la réduction de l'activité cholinergique à travers tout le cortex des patients avec la MP était associée à une baisse des performances aux épreuves attentionnelles, exécutives et visuospatiales (Bohnen et al., 2006). D'ailleurs, chez les patients atteints de la MP, la prise d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase aurait un effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif (Rolinski, Fox, Maidment, & McShane, 2012), alors que les médicaments ayant un effet anticholinergique peuvent avoir un impact négatif sur la cognition, contribuant même au déclin cognitif (Ehrt, Broich, Larsen, Ballard, & Aarsland, 2010).

Bien que le profil neuropsychologique des patients avec la MP demeure plutôt hétérogène, certains profils cognitifs ont été associés à un patron évolutif distinct. Selon le « *dual syndrome hypothesis* », deux syndromes peuvent être distingués dans la MP; le premier définit les patients avec la forme tremblante de la maladie, qui ont un TCL caractérisé par des déficits exécutifs, et le second définit le sous-groupe de patients avec la forme akinéto-rigide, qui présentent des troubles posturaux ainsi que des déficits visuospatiaux et de fluence sémantique (Kehagia, Barker, & Robbins, 2013). Les déficits exécutifs dans la MP

dépendraient majoritairement des dysfonctionnements de la boucle DA fronto-striatale (qui relie le striatum à plusieurs régions du cortex préfrontal) ainsi que de la voie DA mésocorticale (qui connecte l'aire tegmentale ventrale aux cortex préfrontal, insulaire et cingulaire), et bien que présents tôt dans l'évolution de la maladie, ceux-ci demeureraient relativement stables dans le temps (Gratwicke et al., 2015; Kehagia et al., 2013). Les troubles visuospatiaux, mnésiques et de fluidité sémantique dans la MP dépendraient quant à eux majoritairement de l'altération des systèmes cholinergiques et seraient associés à un déclin cognitif plus rapide et à l'apparition de la démence (Gratwicke et al., 2015; Kehagia et al., 2013).

4. Électrophysiologie des états de conscience

Grâce aux tracés de l'électroencéphalogramme (EEG), il est possible de discerner différents niveaux de conscience chez l'humain, notamment le sommeil lent, le sommeil paradoxal et l'éveil. Ces états se distinguent sur le plan comportemental, ne serait-ce que par le fait d'être éveillé, dans un sommeil profond, ou encore, occupé à rêver. Ils se différencient également de par leurs rythmes EEG, associés à des mécanismes fonctionnels bien distincts. En enregistrant les changements dans l'activité électrique d'un ensemble de neurones du cerveau, l'EEG permet d'investiguer l'électrophysiologie des états de conscience et de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques à l'origine de leurs rythmes caractéristiques. Lorsqu'étudiés dans les pathologies, comme la MP, les rythmes cérébraux peuvent ainsi nous informer, indirectement, de l'intégrité des mécanismes neurophysiologiques en jeu.

4.1. L'état d'éveil

Sur le plan neurophysiologique, la génération et le maintien de l'état d'éveil seraient liés à l'activité de plusieurs systèmes neuronaux, impliquant par ailleurs un large éventail de neurotransmetteurs (Jones, 2005). Le concept de système réticulaire ascendant (SRA) a été proposé pour définir le réseau des structures cérébrales impliquées dans l'éveil cortical (Siegel, 2011). Le SRA regroupe plusieurs noyaux du tronc cérébral (les noyaux du raphé, le locus coeruleus, les NTPP/NTLD) de même que l'hypothalamus (Siegel, 2011), et ceux-ci enverraient des projections excitatrices à travers une voie dorsale (vers le thalamus pour former la boucle thalamo-corticale, mais également vers l'aire tegmentale ventrale) et une voie ventrale (vers l'hypothalamus et les neurones cholinergiques du prosencéphale basal) (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012; Jones, 2005).

De par ses projections, entre autres vers la boucle thalamo-corticale, l'activation des noyaux du SRA serait à l'origine de l'activité EEG désynchronisée caractéristique de l'état d'éveil (Steriade, Datta, Pare, Oakson, & Curro Dossi, 1990). Ainsi, durant l'éveil, l'activation tonique des neurones cholinergiques et noradrénergiques entraînerait la dépolarisation des neurones corticaux et thalamo-corticaux (glutamatergiques, excitateurs; ils activeraient le cortex et permettraient la transmission et le traitement des informations), et l'hyperpolarisation des neurones réticulaires thalamiques (GABAergiques, inhibiteurs). À travers une boucle, les neurones cortico-thalamiques projeteraient quant à eux leurs voies excitatrices vers les neurones thalamo-corticaux et les neurones réticulaires thalamiques (Siegel, 2011). Les neurones thalamo-corticaux détiendraient également des connections réciproques avec les neurones réticulaires thalamiques, leur dépolarisation aurait donc comme effet collatéral

d'exciter les neurones réticulaires. Cependant, ces derniers étant hyperpolarisés par le SRA durant l'éveil, ils ne renverraient que de faibles projections inhibitrices aux neurones thalamo-corticaux, les maintenant dans un mode d'activité tonique (Steriade et al., 1990).

Plusieurs techniques ont été développées afin de quantifier l'activité EEG, dont l'analyse spectrale qui décompose le signal EEG en ses multiples fréquences à l'aide d'une transformation rapide de Fourier. La puissance spectrale (exprimée en μV^2) de chacune des fréquences présentes dans le tracé EEG est ensuite calculée. Ces fréquences incluent classiquement l'activité delta (0,5-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz) et bêta (13-32 Hz).

Parmi les rythmes mesurés à l'état d'éveil au repos, soulignons l'importance de l'activité alpha. En effet, chez un individu éveillé, détendu et les yeux fermés, les fréquences alpha (amplitude $\sim 50 \mu V$) dans les régions corticales postérieures dominant le tracé EEG, avec une amplitude maximale dans le cortex occipital (Yamada & Meng, 2010). Ces rythmes de fréquences alpha disparaissent lors de l'ouverture des yeux ou lors d'un effort mental, et sont remplacés par les fréquences bêta (Brown et al., 2012). La fréquence moyenne de l'activité alpha occipitale chez l'adulte en santé est de 10 Hz, et bien que celle-ci tende à diminuer légèrement avec le vieillissement, une fréquence inférieure à 8 Hz est considérée anormale (Yamada & Meng, 2010) et peut indiquer un faible niveau de vigilance. D'ailleurs, le ralentissement de l'activité alpha occipitale, caractérisé par la chute du pic moyen de puissance spectrale alpha (décélération vers les plus basses fréquences en thêta), serait un marqueur physiologique d'un état pathologique (Hughes & Crunelli, 2005); il est observé chez des patients avec la MA, de même que chez des individus présentant un TCL (Babiloni et al.,

2014; Luckhaus et al., 2008). En plus de l'atrophie corticale et thalamique (Luckhaus et al., 2008), des perturbations dans les niveaux de certains neurotransmetteurs pourraient être à l'origine de cette activité occipitale alpha plus lente, notamment les systèmes noradrénergiques et cholinergiques (Hughes & Crunelli, 2005).

4.2. Le sommeil lent

L'étude du sommeil chez l'humain peut être réalisée à l'aide de diverses techniques, la plus utilisée étant la polysomnographie (PSG). Elle repose sur l'enregistrement de paramètres physiologiques tels que l'EEG, l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG), ces derniers mesurant, respectivement, les mouvements oculaires et l'activité musculaire du menton ou des membres. Les données PSG permettent de différencier les stades du sommeil selon des critères standardisés à partir de l'analyse visuelle (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Il devient alors possible de distinguer le sommeil lent du sommeil paradoxal.

Le sommeil lent (SL ou « *N-REM sleep* », pour « *non-rapid eye movement sleep* ») est associé à une forte synchronie neuronale, représentée sur le tracé EEG par des rythmes lents, de grande amplitude. On y retrouve parfois des mouvements du corps, alors que les mouvements oculaires sont plutôt rares. Selon les différents niveaux de synchronisation neuronale, on peut subdiviser le SL en trois phases distinctes (Iber et al., 2007). Le stade N1 est associé au sommeil plus léger, ne dure que quelques minutes et correspond à l'endormissement, c'est-à-dire à la transition entre l'éveil et le sommeil. Sur le tracé EEG, ce stade se caractérise par un affaiblissement des rythmes alpha et une augmentation des rythmes thêta. Le stade N2 se reconnaît par la présence de deux signes EEG distincts, soit les

complexes K (ondes biphasiques négatives-positives de grande amplitude) et les fuseaux de sommeil (ondes sinusoïdales de 12 à 15 Hz). Surviennent ensuite progressivement au cours de la nuit des ondes lentes delta ($> 75 \mu\text{V}$), qui marquent le stade N3, communément désigné *sommeil à ondes lentes* (SOL). La progression du SL à travers les trois stades se caractérise donc par un ralentissement graduel de la fréquence des ondes cérébrales, représentées par différents niveaux de synchronisation des neurones thalamo-corticaux : une plus faible synchronisation neuronale pour les rythmes plus rapides (stades plus légers du sommeil) et une plus forte synchronisation neuronale pour les rythmes plus lents (SOL) (Steriade, 2006). Enfin, les phases du SL se succèdent suite à l'endormissement, formant les cycles du sommeil. Chez l'individu normal, le SL est prépondérant dans le premier tiers de la nuit, tandis que le sommeil paradoxal est plus abondant dans le dernier tiers de la nuit.

Le SL est composé de plusieurs rythmes EEG, notamment les ondes lentes (OL, $< 4 \text{ Hz}$ et $> 75 \text{ Hz}$) et les fuseaux de sommeil (FS, ~ 12 à 15 Hz). Ceux-ci joueraient un rôle important lors du sommeil, notamment au niveau des processus homéostatiques (Tononi & Cirelli, 2006), des mécanismes de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de mémoire (Huber, Ghilardi, Massimini, & Tononi, 2004), ainsi qu'en protégeant le cerveau des distractions environnementales (Steriade, 2006).

La séquence d'événements menant à l'apparition progressive des différentes oscillations en SL débiterait lorsque les niveaux de décharge des neurones du SRA diminuent significativement (Steriade, 2000). Tel que discuté précédemment, alors que durant l'éveil, les neurones du SRA dépolarisent les neurones thalamo-corticaux (glutamatergiques, excitateurs)

et hyperpolarisent les neurones réticulaires thalamiques (GABAergiques, inhibiteurs), la baisse d'activité de ce système lors de la transition de l'éveil vers le sommeil entraînerait une hyperpolarisation des neurones thalamo-corticaux ainsi qu'une désinhibition des neurones du noyau réticulaire thalamique. Ces changements expliquent la diminution progressive des réponses postsynaptiques des neurones thalamo-corticaux dès le début de l'endormissement, empêchant le transfert des signaux afférents au cortex pour permettre de maintenir le sommeil (Steriade, 2000). Contrairement à l'état d'éveil, le SL est donc associé à de faibles niveaux d'activité des systèmes aminergiques (DA, sérotonine, noradrénaline, histamine, orexine) et cholinergiques (Siegel, 2011).

4.2.1. Les fuseaux de sommeil

Les FS sont représentés sur l'EEG par des ondes sinusoïdales d'amplitude croissante et décroissante de fréquences allant de 12 à 15 Hz. Ces bouffées d'activité cérébrale sont de courte durée et surviennent de manière périodique. Les FS sont plus fréquents en fin de nuit, et bien qu'ils puissent aussi être présents durant le SOL, ils prédominent durant le stade N2 du SL, constituant même l'élément EEG phasique caractéristique de ce stade (De Gennaro & Ferrara, 2003).

Chez l'humain, les FS peuvent être détectés automatiquement sur les tracés EEG à l'aide d'algorithmes informatiques et plusieurs métriques peuvent être obtenues, notamment la densité (le nombre de FS par minute de SL), l'amplitude (différence de voltage entre le pic négatif et le pic positif, exprimée en μV), la fréquence (nombre de FS par seconde) et la durée (secondes). Avec l'analyse spectrale, il est également possible de mesurer l'activité sigma

(12 – 15 Hz), qui reflèterait l'activité spectrale de l'EEG dans la bande de fréquences des FS (De Gennaro & Ferrara, 2003).

Au niveau cellulaire, les FS sont associés à une activité neuronale importante. Les neurones du noyau réticulaire thalamique ainsi que les neurones thalamo-corticaux sont principalement impliqués dans la génération de ces oscillations (Steriade, 2000). Plus précisément, les FS sont générés via l'activité rythmique des potentiels postsynaptiques inhibiteurs des neurones du noyau réticulaire thalamique vers les neurones thalamo-corticaux. Entre ces périodes d'inhibition, les neurones thalamo-corticaux déchargent fortement dans la bande de fréquences des fuseaux (période de rebond d'activité), ce qui entraîne des oscillations dans les populations corticales (Steriade, 2000).

Certaines données suggèrent la présence de deux types de FS chez l'humain : les fuseaux lents (~ 12 Hz) et les fuseaux rapides (~ 14 Hz) (De Gennaro & Ferrara, 2003). Ceux-ci se distingueraient également par leur distribution topographique, c'est-à-dire que les fuseaux lents prédomineraient dans les régions cérébrales frontales alors que les fuseaux rapides seraient plus fréquents dans les régions centro-pariétales (De Gennaro & Ferrara, 2003; Werth, Achermann, Dijk, & Borbély, 1997). En utilisant de manière simultanée l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et l'EEG, une étude a par ailleurs montré différents patrons d'activation entre les deux types de FS : les FS lents étaient associés à une augmentation de l'activité au niveau du gyrus frontal supérieur droit, alors que les FS rapides recrutaient un vaste ensemble de régions corticales impliquées dans le traitement sensorimoteur, en plus de l'hippocampe gauche et du cortex préfrontal médian (Schabus et al.,

2007). Un patron d'activation commun aux deux types de FS a tout de même été observé, impliquant les noyaux thalamiques, les aires paralimbiques (cortex cingulaire antérieur et insulaire gauches) et les gyri temporaux supérieurs (Schabus et al., 2007).

4.2.2. Les ondes lentes

Tel que mentionné précédemment, les OL sont des ondes de grande amplitude ($> 75 \mu V$) et de faible fréquence (< 4 Hz). Elles constituent l'élément phasique caractéristique du SOL, et représentent la forte synchronisation neuronale associée à cette phase de sommeil. Deux types d'oscillations lentes d'origines distinctes et associées à des mécanismes différents ont été identifiées lors d'expérimentations *in vivo* et *in vitro*, soit l'oscillation lente (< 1 Hz) et l'onde delta (1 – 4 Hz) (Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993). Comme les FS, les OL delta proviendraient de l'hyperpolarisation des neurones thalamo-corticaux; cependant les OL delta seraient générées qu'à de plus hauts niveaux d'hyperpolarisation de ces neurones. L'oscillation lente serait quant à elle d'origine corticale; elle peut être générée sur le cortex en l'absence du thalamus (Steriade et al., 1993). Durant le SL, les neurones corticaux oscilleraient à très basses fréquences (< 1 Hz) entre une phase de dépolarisation, associée à une forte décharge neuronale (« *up state* ») et une phase d'hyperpolarisation, durant laquelle les neurones sont silencieux (« *down state* ») (Steriade, 2006). Lorsqu'étudiées chez l'humain, l'oscillation lente et l'onde delta sont souvent regroupées sous un terme commun d'OL.

À l'instar des FS, il est possible d'identifier les OL sur les tracés EEG à l'aide de détecteurs automatiques. Selon des critères d'amplitude et de durée (amplitude du pic négatif $< -40 \mu V$; amplitude pic à pic $> 75 \mu V$; durée de la composante négative entre 125 et

1500 millisecondes; et durée de la composante positive < 1000 millisecondes) (Carrier et al., 2011), ceux-ci permettent par la suite de caractériser plusieurs paramètres des OL : la densité (le nombre d'OL par minute de SL), l'amplitude (l'amplitude pic à pic, exprimée en μV), la fréquence (le nombre d'OL par seconde), la pente (négative à positive, exprimée en μV par milliseconde), ainsi que la durée de la composante positive et la durée de la composante négative (secondes). À l'aide de l'analyse spectrale de l'EEG, il est également possible de quantifier l'activité à ondes lentes, ou activité delta (0,75 – 4 Hz), qui reflèterait l'activité spectrale de l'EEG dans la bande de fréquences des OL (De Gennaro & Ferrara, 2003).

4.3. Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal (SP ou « *REM sleep* », pour « *rapid eye movement sleep* ») se différencie du SL par la présence de trois signes cardinaux : 1) une activité EEG désynchronisée, les rythmes thêta et alpha dominant le tracé EEG; 2) des mouvements oculaires rapides (MOR); et 3) une suppression presque complète de l'activité musculaire (atonie), empêchant la mise en acte des rêves (Siegel, 2011). L'atonie musculaire est présente tout au long de la période de SP et serait attribuable d'une part à l'augmentation de l'activité des neurones GABAergiques de la formation réticulaire pontique, et d'autre part à la baisse d'activité des systèmes aminergiques, résultant en une inhibition des motoneurones spinaux (Brown et al., 2012; Siegel, 2011). L'activité EEG désynchronisée ainsi que l'atonie musculaire constituent les caractéristiques toniques du SP, alors que les MOR composent les caractéristiques phasiques du SP. L'activité onirique survient principalement durant le SP, quoiqu'elle puisse aussi être observée en SL. Cependant, les rêves qui ont lieu durant le SP sont plus complexes, détaillés et souvent plus chargés émotionnellement.

Les structures cérébrales responsables de la génération de l'activité EEG rapide et désynchronisée du SP impliqueraient les projections de certains noyaux du SRA (principalement les NTPP/NTLD, noyau basal de Meynert) vers le thalamus (et de fait, la boucle thalamo-corticale) (Steriade & McCarley, 2005). Ainsi, la reprise de l'activité des neurones cholinergiques, qui exerceraient une influence excitatrice sur les neurones thalamo-corticaux et inhibitrice sur les neurones réticulaires thalamiques, mettrait fin aux oscillations du SL, pour faire place à l'activité désynchronisée caractéristique du SP (Steriade & McCarley, 2005).

Cependant, contrairement à l'état d'éveil et au SL, le principal système neurochimique actif durant le SP serait le système cholinergique (Siegel, 2011). En effet, le pont et les régions avoisinantes du mésencéphale contiendraient des neurones dits « SP-on », c'est-à-dire qu'ils présenteraient une activité maximale durant le SP, en comparaison aux neurones dits « SP-off », qui eux ne seraient que minimalement actifs, voire même inactifs durant ce stade (McCarley, 2007; Steriade & McCarley, 2005). Les neurones SP-on seraient en grande partie cholinergiques (NTPP/NTLD, noyau basal de Meynert), alors que les neurones SP-off seraient majoritairement aminergiques (noyaux du raphé, locus coeruleus). Les neurones cholinergiques tiendraient donc un rôle très important en SP et seraient également essentiels à l'activation des rythmes EEG de haute fréquence et de faible amplitude (McCarley, 2007).

5. L'analyse quantitative de l'EEG à l'éveil dans la MP

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont investigué les changements électrophysiologiques associés à l'état d'éveil au repos dans la MP. Selon les études

transversales, un ralentissement de l'EEG, caractérisé par une augmentation de la puissance spectrale dans les basses fréquences (delta, thêta) et une diminution de la puissance dans les hautes fréquences (alpha, bêta), peut survenir très tôt au cours de la maladie (Han, Wang, Yi, & Che, 2013). Ce ralentissement s'accentuerait encore davantage avec la progression de la MP (Morita, Kamei, Serizawa, & Mizutani, 2009) et l'apparition de troubles cognitifs (Bousleiman et al., 2014; Caviness et al., 2007; He et al., 2016; Kamei, Morita, Serizawa, Mizutani, & Hirayanagi, 2010). Par ailleurs, chez une cohorte de patients avec la MP, associée ou non à un TCL, l'augmentation de la puissance relative thêta dans les régions frontales était associée à de moins bonnes performances aux sous-tests du Montreal Cognitive Assessment (MoCA) évaluant l'attention, les fonctions exécutives et les habiletés visuoconstructives (He et al., 2016). Enfin, quelques études ont également montré que le ralentissement du pic d'activité alpha dans les régions corticales pariétale et occipitale était associé au déclin cognitif dans la MP (Caviness et al., 2007; Schlede et al., 2011; Zimmermann et al., 2015).

À ce jour, seulement deux études longitudinales, provenant du même groupe de chercheurs, ont été réalisées dans la MP afin de quantifier, dans le temps, les changements EEG à l'état d'éveil, et pour identifier si certains marqueurs EEG peuvent prédire le développement de la démence chez ces patients (Caviness et al., 2015; Klassen et al., 2011). D'abord, les résultats de ces études montrent que le risque de développer une démence quelques années plus tard (durée moyenne de 3 ans) est plus important chez les patients avec la MP qui présentent une plus grande puissance relative delta (Caviness et al., 2015) et thêta, ainsi qu'un ralentissement de la fréquence dominante postérieure ($< 8,5$ Hz) (Klassen et al., 2011). De plus, lors du suivi longitudinal, un déclin cognitif plus rapide, objectivé à travers

plusieurs épreuves cognitives (dépistage cognitif global, rappel différé en mémoire épisodique verbale, fluence verbale, flexibilité mentale, visuoconstruction), était fortement associé à une hausse de la puissance delta (Caviness et al., 2015). Bien que moins systématiques, certaines corrélations étaient aussi observées entre la détérioration cognitive et d'autres bandes spectrales, dont une hausse de la puissance thêta, une baisse des hautes fréquences (alpha, bêta) et un ralentissement de la fréquence dominante postérieure (Caviness et al., 2015).

Ces deux études longitudinales, malgré qu'elles soient innovatrices, n'ont cependant pas inclus un groupe contrôle, qui aurait permis la comparaison des patients à un groupe de sujets sains, compte tenu que l'âge est en soi un facteur de risque de la démence. L'ajout d'un groupe contrôle aurait également permis de comparer les patients qui n'ont pas encore développé de démence lors du suivi longitudinal, mais qui peuvent tout de même présenter un TCL et ainsi se situer dans une phase pré-démentielle. Tel que mentionné précédemment, comme la grande majorité des patients avec la MP développent une démence, ceci permettrait donc l'identification de marqueurs très précoces de l'apparition d'une démence dans la MP.

Enfin, sur le plan pathophysiologique, ce ralentissement de l'EEG à l'état d'éveil serait le reflet des dysfonctions corticales sous-tendant les changements neurochimiques associés à la MP (He et al., 2016), dont les altérations métaboliques de la choline (précurseur de l'acétylcholine) et de l'acide acétylaspartique (enzyme présente en très grande quantité dans le système nerveux central) dans les régions postérieures du cerveau, et qui joueraient un rôle important dans la manifestation des troubles cognitifs dans la MP (Nie et al., 2013). Tel que discuté préalablement, les réseaux cholinergiques du prosencéphale basal et du tronc cérébral

seraient impliqués dans le SRA lié à l'éveil cortical. La dégénérescence de ces systèmes dans la MP, particulièrement dans un contexte de démence, pourrait donc être à l'origine du ralentissement de l'EEG à l'éveil dans la MP.

6. Le sommeil dans la MP

Jusqu'à 90 % des patients avec la MP se plaignent d'un mauvais sommeil (Wulff, 2010). Parmi les troubles du sommeil les plus communs dans la MP figurent l'insomnie, l'hypersomnolence diurne ainsi que le trouble comportemental en sommeil paradoxal (Gagnon, Petit, Latreille, & Montplaisir, 2008). Ainsi, lorsque comparés à des individus en santé du même âge, les patients avec la MP rapportent plus fréquemment avoir de la difficulté à initier et à maintenir le sommeil (Yong, Fook-Chong, Pavanni, Lim, & Tan, 2011), de même qu'être plus somnolents durant la journée (Shpirer et al., 2006). Près de la moitié des patients atteints de la MP présentent également un trouble comportemental en sommeil paradoxal (Gagnon et al., 2002; Gagnon, Postuma, Mazza, Doyon, & Montplaisir, 2006; Sixel-Doring, Trautmann, Mollenhauer, & Trenkwalder, 2011), un trouble du sommeil caractérisé par une perte de l'atonie musculaire au cours du SP, résultant en des manifestations comportementales indésirables et souvent violentes (courir, parler, frapper) (AASM, 2005).

6.1. L'architecture du sommeil

Alors qu'il est bien établi que les troubles du sommeil sont fréquents dans la MP, les résultats sont plus controversés en ce qui concerne la présence d'anomalies de l'architecture du sommeil chez ces patients. Certaines études rapportent une diminution de la durée totale de sommeil, de l'efficacité du sommeil (Yong et al., 2011), du pourcentage de SOL et de SP

(Shpirer et al., 2006; Wailke, Herzog, Witt, Deuschl, & Volkmann, 2011; Yong et al., 2011), ainsi qu'une augmentation du temps de latence au sommeil, du nombre d'éveils (Wailke et al., 2011) et du pourcentage de stade N2 (Shpirer et al., 2006) chez les patients atteints de la MP comparativement aux sujets sains. Par contre, d'autres études n'observent pas de différence entre les groupes (Brunner et al., 2002; Diederich, Rufra, Pieri, Hipp, & Vaillant, 2013; Peeraully, Yong, Chokroverty, & Tan, 2012; Wetter et al., 2001). Plusieurs dissemblances dans la méthodologie de ces études pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats (p. ex., présence ou absence d'un groupe contrôle, petits échantillons, patients traités ou de novo, sévérité ou durée de la maladie). Les mécanismes sous-tendant les perturbations de la macroarchitecture du sommeil dans la MP demeurent débattus, bien que certaines hypothèses avancent une origine multifactorielle, impliquant le processus neurodégénératif lui-même, via la dégénérescence des différents noyaux impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil, mais également l'âge, la médication DA et certaines comorbidités.

6.2. L'analyse quantitative de l'EEG en sommeil

6.2.1. Les oscillations en sommeil lent

À ce jour, aucune étude n'a évalué les caractéristiques des OL dans la MP et très peu se sont intéressées aux FS chez ces patients. Globalement, hormis une seule étude (Happe et al., 2004), les résultats pointent vers une réduction du nombre de FS dans la MP (Christensen et al., 2014; Emser, Brenner, Stober, & Schimrigk, 1988; Puca, Bricolo, & Turella, 1973). D'ailleurs, une étude effectuée dans les années 1980 a montré une réduction des FS détectés visuellement en stade N2 chez les patients avec une MP comparativement aux sujets contrôles (Emser et al., 1988). Plus récemment, d'autres chercheurs ont également mis en évidence une

diminution de la densité des FS détectés à l'aide d'un algorithme automatique durant le SL chez des patients avec la MP (avec et sans TCSP) comparativement aux sujets contrôles, sans différence entre les groupes de patients avec et sans TCSP (Christensen et al., 2014). Ces résultats diffèrent toutefois de ceux de Happe et al. (2004), qui n'ont observé aucune différence dans le nombre de FS détectés visuellement en stade N2 chez les patients avec une MP comparativement aux contrôles. Soulignons cependant que cette étude comportait un échantillon très limité de patients ($n = 12$) et de sujets sains ($n = 10$), certains patients recevant, en plus de leur médication DA, des agents anticholinergiques. Également, l'identification des FS a été réalisée uniquement sur une heure de sommeil en stade N2, divisée en quatre époques de 15 minutes réparties à travers la nuit, ce qui pourrait expliquer dans une certaine mesure les divergences des résultats. À l'aide de la tomographie par émission monophotonique (*SPECT*, en anglais), ces auteurs ont également quantifié, chez cette cohorte de patients, la dégénérescence DA et sérotoninergique du striatum ainsi que des régions thalamique et hypothalamique, respectivement, et aucune corrélation n'a été retrouvée entre le degré de dégénérescence et le nombre de FS (Happe et al., 2004). Bien que l'interprétation de ces résultats doive être nuancée par la petite taille d'échantillon de patients, ces données suggèrent que la baisse d'activité des systèmes DA et sérotoninergiques ne semble pas affecter significativement la génération des FS dans la MP. Une étude datant des années 1970 avait préalablement évalué l'impact de la médication DA (lévodopa) et parkinsonienne (amantadine) sur le nombre de FS détectés automatiquement en stade N2 chez 44 patients avec un syndrome parkinsonien, dont près de la moitié ont subi une thalamotomie (Puca et al., 1973). Les auteurs rapportent un faible nombre de FS chez ces patients avant la prise de médication, et ce nombre était particulièrement réduit chez les patients

thalamotomisés. Suite à deux mois de traitement médicamenteux, ils ont observé une augmentation significative du nombre de FS, mais seulement chez les patients qui présentaient une amélioration de leur symptomatologie clinique. Les auteurs suggèrent la présence d'une baisse d'activité des FS chez les patients parkinsoniens, qui semble se rétablir par l'usage de médication, surtout DA, via l'amélioration des symptômes cliniques de la maladie (Puca et al., 1973). Ainsi, il est possible que Happe et collègues (2004) n'aient pas observé de réduction significative dans le nombre de FS chez les patients avec une MP comparativement aux contrôles en raison de la médication antiparkinsonienne. Enfin, d'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser les changements dans la microarchitecture du sommeil (caractéristiques des OL et des FS) des patients avec la MP ainsi que pour évaluer les facteurs (cliniques, cognitifs, traitements) qui pourraient y être associés.

6.2.2. L'analyse spectrale de l'EEG en sommeil

Contrairement à l'état d'éveil, très peu d'études utilisant l'analyse spectrale de l'EEG en sommeil ont été réalisées dans la MP. En SL, les résultats suggèrent une diminution de la puissance spectrale dans la bande delta (< 3 Hz) ainsi qu'une augmentation de la puissance dans la bande sigma ($\sim 11 - 16$ Hz) chez des patients avec une MP de novo (non-traitée) comparativement aux contrôles (Brunner et al., 2002; Margis, Schonwald, Carvalho, Gerhardt, & Rieder, 2015), alors qu'une augmentation de la puissance dans les basses fréquences alpha ($8 - 10$ Hz) n'est rapportée que dans une seule des deux études (Margis et al., 2015).

En SP, une seule étude a été réalisée à ce jour dans la MP et les résultats indiquent une augmentation de la puissance dans les fréquences alpha ($7,8 - 10,5$ Hz) dans le premier tiers

de la nuit chez les patients MP comparativement aux sujets sains (Wetter et al., 2001). Ensemble, ces données semblent indiquer la présence d'anomalies au niveau des mécanismes de régulation homéostatique à la fois en SL et en SP dans la MP. D'autres recherches sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats, ces études ayant été réalisées sur un petit nombre de patients avec la MP et aucune n'ayant évalué le statut cognitif des participants.

7. Les liens entre le sommeil et la cognition

7.1. Le rôle du sommeil dans les processus d'apprentissage et de consolidation de la mémoire

Depuis les vingt dernières années, de nombreuses évidences montrent l'importance du sommeil dans les processus de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de consolidation mnésique. D'ailleurs, comparativement à une période d'éveil de même durée, le fait de dormir suite à un apprentissage est associé à une meilleure rétention des informations (Diekelmann & Born, 2010).

Mais quel stade de sommeil est associé à la mémoire déclarative? Et à la mémoire procédurale? Alors que plusieurs chercheurs avancent que certains stades spécifiques du sommeil seraient associés à un type particulier de mémoire, en réalité, l'histoire semble plus complexe. Plusieurs études suggèrent qu'à la fois le SL et le SP peuvent être liés à la consolidation de la mémoire déclarative et procédurale, tout dépendant des caractéristiques inhérentes à la tâche réalisée, et de sa complexité (Diekelmann & Born, 2010). En fait, chacun des stades de sommeil apporterait sa propre contribution aux processus de plasticité cérébrale et de consolidation mnésique, mais ce serait possiblement leur travail conjoint, à travers la

succession *naturelle* du SL et du SP, qui serait important (Diekelmann & Born, 2010). Afin de comprendre comment le sommeil peut favoriser ces mécanismes de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de consolidation de la mémoire sur le plan physiologique, une brève revue des joueurs clés du SL et du SP est présentée.

Durant le SL, ce seraient particulièrement les OL et les FS qui joueraient un rôle important dans ces processus. Bien que la majorité des études se soient intéressées aux FS comme marqueurs des capacités d'apprentissage et de mémoire, quelques études ont tout de même montré ces liens avec les OL et l'activité spectrale delta (activité à ondes lentes) (Holz et al., 2012; Huber et al., 2004; Marshall, Helgadottir, Molle, & Born, 2006; Massimini, Tononi, & Huber, 2009). Ainsi, pendant la période de sommeil qui suit l'apprentissage de tâches mnésiques de nature déclarative ou procédurale, la hausse de l'activité delta en SL est associée à de meilleures performances aux tâches (Holz et al., 2012). Ces changements en sommeil post-apprentissage se feraient de manière locale; l'augmentation de l'activité delta en SL serait circonscrite aux régions corticales associées *fonctionnellement* à l'apprentissage de la tâche (Huber et al., 2004). Les FS, de même que l'activité spectrale dans la bande de fréquences sigma, montrent également des associations importantes avec les habiletés mentales, les capacités d'apprentissage et de mémoire (Fogel & Smith, 2011; Holz et al., 2012). Notamment, les individus qui présentent un grand nombre de FS et une forte puissance spectrale sigma ont généralement de meilleures performances aux épreuves de raisonnement et d'intelligence (Bodizs, 2005; Schabus et al., 2008). Des études ont par ailleurs montré que l'augmentation de la densité des FS (Gais, 2002) et de la puissance spectrale dans les basses fréquences sigma (12 – 14 Hz) (Holz et al., 2012) durant une période de sommeil suivant une

tâche de mémoire déclarative est associée à un meilleur rappel des informations. Une étude effectuée chez des sujets âgés en santé appuie également cette association entre la densité et l'amplitude des FS ainsi que la performance aux tâches de mémoire épisodique verbale (Lafortune et al., 2014). À l'instar de la mémoire déclarative, de nombreuses études montrent aussi l'implication des FS dans la consolidation de la mémoire procédurale (Barakat et al., 2011; Fogel, Smith, & Cote, 2007; Holz et al., 2012).

Les mécanismes neurophysiologiques spécifiques sous-tendant le rôle des FS et des OL dans les mécanismes de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de mémoire demeurent cependant encore peu connus. Une hypothèse impliquant les OL a été proposée (Tononi & Cirelli, 2003, 2006). Selon l'hypothèse d'homéostasie synaptique, le SL, via la présence d'OL et de ses phases de dépolarisation et d'hyperpolarisation, permettrait de réduire la charge synaptique accumulée durant la période d'éveil précédente, afin de regagner un niveau de base (Tononi & Cirelli, 2003, 2006). Cette régulation synaptique permettrait notamment une réorganisation efficiente des connections synaptiques en écartant les synapses plus faibles et renforçant les plus fortes, augmentant le ratio signal sur bruit. En plus de contribuer à diminuer la dépense énergétique, cela permettrait également de libérer de l'espace pour les nouvelles synapses, rendant possible de nouveaux apprentissages durant la période d'éveil subséquente. Cette réorganisation synaptique expliquerait ainsi le rôle bénéfique des OL sur l'apprentissage et la mémoire (Tononi & Cirelli, 2006). Alors que ce modèle explique de manière détaillée le rôle des OL dans les mécanismes de plasticité cérébrale, les FS sont quant à eux laissés de côté.

Une seconde hypothèse propose que le sommeil jouerait un rôle dans la consolidation de la mémoire via la réactivation des réseaux neuronaux engagés préalablement durant un apprentissage (Rasch & Born, 2013). Ainsi, selon cette hypothèse, les informations apprises durant la période d'éveil, qui seraient maintenues temporairement dans l'hippocampe, pourraient, lors d'une période de sommeil, être subséquemment transférées vers les structures corticales afin d'être stockées à plus long terme (et intégrées aux représentations déjà existantes) (Rasch & Born, 2013). Cette réactivation spatio-temporelle des réseaux neuronaux associés à l'apprentissage a été observée principalement durant le SOL, bien qu'elle semble également possible durant le SP (Louie & Wilson, 2001). En lien avec cette hypothèse de réactivation, certains auteurs ont proposé que la consolidation de la mémoire durant le sommeil serait possible grâce à un dialogue cortico-hippocampique (Born, 2010; Rasch & Born, 2013). À travers la phase de dépolarisation de l'oscillation lente corticale, la génération conjointe des FS et des ondulations de l'hippocampe (« *sharp wave-ripples* » en anglais) réactiverait les représentations mnésiques maintenues temporairement dans l'hippocampe, ce qui permettrait leur transfert vers le néocortex (Born, 2010; Rasch & Born, 2013).

Très peu d'études ont investigué la microarchitecture du SP en lien avec l'apprentissage et la mémoire chez des adultes en santé. Pourtant, et tel que discuté précédemment, les neurones cholinergiques, cruciaux dans les processus mnésiques, sont principalement actifs durant le SP, et ils tiennent également un rôle très important dans l'activation des rythmes EEG désynchronisés (McCarley, 2007). Une augmentation de la puissance spectrale thêta dans les dérivations centrales a été retrouvée durant la période de SP suivant l'apprentissage d'une tâche de mémoire verbale (Fogel et al., 2007), ce qui avait alors été rapporté pour la première

fois. Une étude plus récente a quant à elle montré un lien entre l'augmentation de la puissance alpha en SP et l'amélioration des performances lors d'une tâche de discrimination visuelle suite à la nuit de sommeil (Suzuki et al., 2012). Les données disponibles à ce jour suggèrent donc que l'activité thêta en SP serait associée à la mémoire déclarative, alors que l'activité alpha en SP serait associée à la mémoire procédurale (Fogel et al., 2007; Suzuki et al., 2012). Ces résultats demeurent somme toute préliminaires et devront donc être confirmés par d'autres études.

7.2. Apports des études sur le vieillissement pathologique dans la compréhension des mécanismes sous-tendant le rôle du sommeil dans la cognition

Compte tenu de nos connaissances actuelles sur la pathophysiologie de certaines maladies neurodégénératives ou de leurs phases pré-déméntielles, comme la MA et le TCL amnésique (TCL-a), la présence d'anomalies des rythmes cérébraux durant le sommeil chez ces patients peut ainsi nous guider sur les mécanismes potentiels en jeu.

Deux études réalisées chez des patients atteints de la MA ou présentant un TCL-a suggèrent une implication des FS dans les processus de neurodégénérescence (Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). Ainsi, on peut observer, dès les stades précoces de la MA, une baisse du nombre de FS en stade N2 comparativement aux sujets sains âgés (Westerberg et al., 2012). À la fois dans la MA et le TCL-a, les FS rapides (13 – 15 Hz) seraient particulièrement touchés (Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). En plus de la réduction des FS chez les patients TCL-a, une baisse de la puissance spectrale delta et thêta en SL est également

observée comparativement aux sujets contrôles, et celle-ci est associée à de moins bonnes performances lors d'une tâche de mémoire épisodique verbale (Westerberg et al., 2012).

En SP, les études utilisant l'analyse quantifiée de l'EEG chez des patients avec une MA et un TCL-a ont montré un ralentissement de l'EEG durant ce stade, se caractérisant notamment par une augmentation de la puissance spectrale delta et thêta ainsi qu'une diminution de la puissance alpha et bêta (Brayet et al., 2015; Petit, Lorrain, Gauthier, & Montplaisir, 1993). Par ailleurs, ce ralentissement de l'EEG en SP serait plus marqué que durant la période d'éveil (Brayet et al., 2015; Petit et al., 1993).

Comme le système cholinergique du prosencéphale basal constituerait l'un des principaux mécanismes neurochimiques contribuant à l'apparition progressive de troubles de la mémoire dans le TCL-a et la MA (Herholz, Weisenbach, & Kalbe, 2008), la présence d'anomalies des FS (Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012) et le ralentissement de l'EEG en SP (Brayet et al., 2015; Petit et al., 1993) chez ces patients pourrait être liée à la dégénérescence des neurones cholinergiques.

En effet, certaines évidences montrent que les FS seraient impliqués dans les mécanismes de plasticité neuronale en induisant une potentialisation à long terme (PLT) (Rosanova & Ulrich, 2005; Walker, 2010). La PLT figure parmi les principaux mécanismes fondateurs de la plasticité cérébrale; elle serait le reflet du renforcement de la transmission synaptique liée à l'apprentissage et à la mémoire (Dringenberg & Kuo, 2006; Jerusalinsky, Kornisiuk, & Izquierdo, 1997). Outre l'activité glutamatergique essentielle à la mise en place

de la PLT, l'acétylcholine serait également impliquée dans ces processus, notamment dans la régulation de la PLT (Dringenberg & Kuo, 2006; Jerusalinsky et al., 1997). Bien que les niveaux d'activité de l'acétylcholine soient relativement bas durant le SL, les FS, de par leurs fréquences ondulatoires plus rapides, seraient associés à la PLT durant le sommeil (Rosanova & Ulrich, 2005; Walker, 2010).

Chez les patients atteints de la MA ou d'un TCL-a, la dégénérescence des neurones cholinergiques du prosencéphale basal serait à l'origine du ralentissement de l'EEG en SP (Brayet et al., 2015; Petit et al., 1993). Selon les auteurs, cela expliquerait également le fait que l'EEG en SP soit davantage ralenti comparativement à l'éveil, alors que d'autres systèmes chimiques seraient impliqués dans l'activation des rythmes EEG à l'état de repos (Brayet et al., 2015; Petit et al., 1993).

8. Problématique

Dans la MP, les systèmes cholinergiques majeurs du cerveau (NTPP/NTLD, noyau basal de Meynert) seraient perturbés relativement précocement dans l'évolution de la maladie (Braak et al., 2003; Dickson et al., 2009), contribuant notamment à l'apparition des troubles cognitifs (Halliday et al., 2014; Kehagia et al., 2010). Bien que l'on connaisse l'implication de ces systèmes cholinergiques dans les mécanismes de plasticité cérébrale ainsi que le rôle du SL dans ces processus, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux différents marqueurs EEG en sommeil (OL, FS, analyse spectrale) associés au déclin cognitif chez les patients avec la MP. Quelques travaux ont évalué l'activité EEG des FS dans la MP, mais aucune n'a investigué le statut cognitif des patients et son lien avec les caractéristiques des FS. Des études

supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les troubles du sommeil et de la cognition dans la MP.

De plus, aucune étude à ce jour n'a évalué sur le plan longitudinal les modifications du sommeil chez les patients avec la MP. Un des avantages du recours au plan de recherche longitudinal provient de l'investigation de certaines variables au long cours chez une même cohorte de patients. L'identification de caractéristiques EEG en sommeil comme marqueurs de la progression vers la démence dans la MP permettrait non seulement le diagnostic précoce, mais également une meilleure compréhension de la pathophysiologie ainsi que de l'évolution de la maladie.

9. Objectifs et hypothèses

L'objectif général de la thèse est d'identifier de nouveaux marqueurs EEG en sommeil de la progression vers la démence chez des patients atteints de la MP. Pour ce faire, nous avons suivis longitudinalement notre cohorte de patients avec la MP et avons comparé les variables EEG de sommeil au temps de base chez les patients, selon qu'ils ont développé une démence ou non lors du suivi. Pour comparaison au temps de base, un groupe composé de sujets âgés en santé a également été inclus dans les deux études.

9.1. Première étude

La première étude avait pour objectif d'évaluer au temps de base les caractéristiques des FS et des OL en SL chez des patients avec la MP qui ont développé une démence, des patients qui n'ont pas développé de démence ainsi que des sujets sains. Nous prévoyions observer des

anomalies des FS et des OL plus marquées chez les patients avec la MP qui ont développé une démence lors du suivi, se caractérisant par une diminution de la densité, de l'amplitude et de la fréquence de ces oscillations, comparativement aux patients qui n'ont pas développé de démence ainsi qu'aux sujets contrôles. Bien que dans une moindre mesure, il était également attendu que les patients avec la MP n'ayant pas développé de démence lors du suivi présenteraient une diminution de la densité, de l'amplitude et de la fréquence des OL et des FS comparativement aux sujets contrôles.

9.2. Deuxième étude

La seconde étude avait pour objectif d'identifier au temps de base les marqueurs spectraux du développement de la démence chez les patients avec la MP à l'aide de l'analyse quantifiée de l'EEG en SL et en SP. Afin de confirmer les résultats des études précédentes quant au ralentissement de l'EEG à l'éveil au repos comme marqueur de la démence dans la MP (Caviness et al., 2015; Klassen et al., 2011), et dans la perspective de mieux comprendre les mécanismes pathologiques associés à la démence à travers trois états de conscience, l'analyse spectrale de l'EEG à l'éveil a également été réalisée. De plus, compte tenu de l'inclusion d'un groupe contrôle dans notre étude, il nous sera possible d'investiguer si des anomalies de l'EEG à l'éveil au repos sont présentes chez les patients qui n'ont pas développé de démence lors du suivi longitudinal, alors qu'ils demeurent tout de même à risque, notamment s'ils présentent un TCL. Il était attendu que les patients avec la MP ayant développé une démence lors du suivi présenteraient une réduction de la puissance delta et sigma en SL, de même qu'un ralentissement de l'EEG en SP et à l'éveil, caractérisé par une augmentation des basses fréquences delta et thêta et une diminution des hautes fréquences

alpha et bêta, comparativement aux patients avec la MP n'ayant pas développé de démence et aux sujets contrôles. Bien que dans une moindre mesure, nous prévoyions également observer un ralentissement de l'EEG en SP et à l'éveil, de même qu'une diminution de la puissance spectrale sigma, chez les patients avec la MP qui n'ont pas développé de démence lors du suivi comparativement aux sujets contrôles.

Chapitre II : Méthodologie et résultats

Article 1: Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia

Véronique Latreille^{a,b}, Julie Carrier^{a,b}, Marjolaine Lafortune^{a,b}, Ronald B. Postuma^{a,c},
Josie-Anne Bertrand^{a,d}, Michel Panisset^e, Sylvain Chouinard^e, Jean-François Gagnon^{a,d*}

^aCentre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^bDepartment of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^cDepartment of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ^dDepartment of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^eUnité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Publié dans : *Neurobiology of Aging* (2015), 36(2): 1083-90.

doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009.

Abstract

Sleep disturbances and cognitive impairment are common non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD). Recent studies suggest that sleep spindles and slow waves play a role in brain plasticity mechanisms and are associated with cognitive performance. However, it remains unknown whether these sleep parameters could serve as markers of cognitive decline in PD. Therefore, we examined whether alterations in sleep spindles and slow waves at baseline visit were associated with increased likelihood of developing dementia at follow-up in PD. Sixty-eight non-demented PD patients (64.9 ± 8.8 years old; 46 men) participated in the study, along with forty-seven healthy individuals (65.0 ± 10.6 years old; 30 men). All participants underwent baseline polysomnographic recording and a comprehensive neuropsychological assessment. Sleep spindles (12–15 Hz) and slow waves ($> 75 \mu\text{V}$ and < 4 Hz) were automatically detected on all-night non-rapid eye movement sleep electroencephalography. At follow-up (mean: 4.5 years later), 18 PD patients developed dementia (70.2 ± 7.6 years old; 13 men) and 50 remained dementia-free (63.0 ± 8.5 years old; 33 men). Sleep spindle density and amplitude were lower in PD patients who converted to dementia compared to both patients who remained dementia-free and controls, mostly in posterior cortical regions ($p < 0.05$). Dementia-free PD patients were intermediate between dementia patients and controls, with lower baseline sleep spindle density in all cortical areas compared to controls ($p < 0.01$). In demented PD patients, lower sleep spindle amplitude in parietal and occipital areas was associated with poorer visuospatial abilities. Although slow wave amplitude was lower in PD patients compared to controls ($p < 0.0001$), no difference was observed between those who developed or did not develop dementia. Results demonstrate non-rapid eye movement sleep electroencephalographic abnormalities in PD patients. Sleep

spindle activity was particularly impaired in PD patients who developed dementia, with a more posterior topographical pattern. Sleep spindle alterations are associated with later development of dementia in PD, and thus may serve as an additional marker of cognitive decline in these patients.

Keywords: Parkinson's disease; electroencephalography; non-rapid eye movement sleep; cognition; dementia.

Abbreviations: DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; EEG: Electroencephalography; fMRI: Functional magnetic resonance imaging; MEG: Magnetoencephalography; MRI: Magnetic resonance imaging; N-REM: non-rapid eye movement; PD: Parkinson's disease; PD-Dementia: Parkinson's disease patients who developed dementia; PD-No dementia: Parkinson's disease patients who remained dementia-free; RBD: REM sleep behavior disorder; SEM: Standard error of the mean; UPDRS-III: Part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

1. Introduction

Non-motor symptoms, such as autonomic, neuropsychiatric, sensory, sleep, and cognitive dysfunctions, are now recognized as central features of Parkinson's disease (PD; Chaudhuri et al., 2006, 2011). In cross-sectional studies, approximately one-third of PD patients have dementia (Aarsland and Kurz, 2010). Prospective studies have reported that over 20 years of the disease, up to 75% of PD patients eventually develop dementia (Hely et al., 2008). Certain risk factors (age, depression, apathy, hallucinations, mild cognitive impairment, RBD, and akinetic-rigid subtype of PD) and biomarkers (EEG, MRI, MEG, and genetic anomalies) of dementia have been identified in PD (Aarsland and Kurz, 2010; Klassen et al., 2011; Olde Dubbelink et al., 2014; Postuma et al., 2012; Svenningsson et al., 2012). However, it remains unknown whether specific EEG sleep characteristics could predict cognitive decline in PD.

There is increasing evidence for a relationship between sleep and cognition in normal and pathological aging (Fogel et al., 2012). EEG events during non-rapid eye movement (N-REM) sleep, including slow waves ($> 75 \mu\text{V}$ and $< 4 \text{ Hz}$) and sleep spindles ($\sim 12\text{--}15 \text{ Hz}$), may contribute to brain plasticity (Fogel et al., 2012; Lafortune et al., 2013; Schabus et al., 2006; Steriade, 2006). Recent studies in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease found altered N-REM sleep EEG characteristics (Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). To date, few studies have investigated N-REM sleep oscillations in PD, with inconsistent results. Most found lower sleep spindles in PD patients (Christensen et al., 2013; Emser et al., 1988; Puca et al., 1973), except for one (Happe et al., 2004), and none investigated slow waves in this population. Some studies had methodological shortcomings

(e.g., no healthy control group, EEG analyses performed only during a portion of the night, use of visual detection only for sleep spindles, PD not diagnosed according to standard clinical criteria, etc.), and none determined whether sleep spindles differed with scalp topography or whether they were related to cognitive status. Since N-REM sleep oscillations are associated with cognitive functioning, their alteration might predict dementia development in PD.

The aim of this study was to examine whether baseline N-REM sleep EEG alterations are associated with increased likelihood of developing dementia on prospective follow-up assessment in PD patients.

2. Methods

2.1. Participants

Patients were recruited from our ongoing longitudinal study on sleep in PD. All patients who underwent a baseline neuropsychological examination and one night of polysomnographic recordings in the sleep laboratory with at least one follow-up examination at a minimum of two years after the baseline visit were included in the study. Control subjects were recruited by word of mouth and through newspaper advertisements (and were used for baseline comparisons only). The hospital's ethical committee approved the study and all participants gave their written informed consent before participating.

For inclusion, all patients had to have a clinical diagnosis of PD confirmed by movement disorder specialists according to the criteria of the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, combined with clinical judgment (Hughes et al., 1992). Exclusion criteria were: 1)

baseline dementia according to the neuropsychological assessment, and the DSM-IV-TR criteria for controls (American Psychiatric Association, 2000), or the recommendations of the Movement Disorder Society Task Force for PD patients (Dubois et al., 2007); 2) major psychiatric disorders according to DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000); 3) history of head injury, stroke, or cerebrovascular disease; and 4) abnormal EEG features suggesting epilepsy. Patients were taking their usual medication during the study (see Table 1 for data on dopaminergic drugs). Some patients were also taking other antiparkinsonian medication (i.e., amantadine, selegiline; PD-Dementia, n = 3; PD-No dementia, n = 25), acetylcholinesterase inhibitors (PD-Dementia, n = 3; PD-No dementia, n = 0), antidepressants (PD-Dementia, n = 3; PD-No dementia, n = 9), or benzodiazepines (PD-Dementia, n = 2; PD-No dementia, n = 10). Control subjects were not taking any medication known to influence sleep during the study. The Hoehn and Yahr (H&Y) scale and Part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) were used to assess disease and motor severity in patients (Fahn and Elton, 1987; Hoehn and Yahr, 1967). Most participants (see Table 1 for numbers in each group) also completed the Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) to assess depression and anxiety symptoms (Beck et al., 1961, 1988).

2.2. Procedures

2.2.1. Cognitive assessment

All subjects underwent a comprehensive neuropsychological assessment at baseline visit. Five cognitive domains were assessed: attention, executive functions, episodic memory, visuospatial abilities, and language (neuropsychological tests, variables, and normative data

are presented in Supplementary Table A1). At follow-up, all patients were offered a comprehensive neuropsychological assessment. Cognitive/dementia status was determined by consensus between the neuropsychologist (J.F.G) and neurologist (R.B.P), and dementia diagnosis was established according to Movement Disorder Society Task Force criteria, defined as impairment on at least 2 cognitive domains on neuropsychological testing, with evidence of significant functional impact on daily living activities (Dubois et al., 2007; see footnote to Supplementary Table A1; underlined tests were included in the follow-up examination battery). Impairment in daily functioning was determined during the interview with participants and their relatives when available by significant alterations (i.e., patient can no longer execute the task, or else needs help by others) in several activities such as the ability to manage finances, perform chores, clean the house, prepare meals, do the shopping, drive the car, or use public transportation. Patients were also questioned about their use of medications to assess daily living functioning and mental organization, including the ability to clearly describe their medication (i.e., drug, dose, and timing), and whether they can organize and take it independently (questions were derived from the Pill Questionnaire appended to Dubois et al., 2007). If patients refused or were unable to come for the neuropsychological follow-up assessment, bedside clinical tests such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) or the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were performed (Folstein et al., 1975; Nasreddine et al., 2005). Patients unable to be assessed in-person (e.g., severe disability/dementia) were followed up by telephone, with the patient and/or spouse, or cases were reviewed with the treating physician.

2.3. Polysomnographic recording

The polysomnographic montage included frontal (F3, F4), central (C3, C4), parietal (P3, P4), and occipital (O1, O2) EEG leads with linked ears reference at 10 k Ω resistance, a bilateral electro-oculogram, and chin electromyographic recordings. Respiration was monitored using a nasal canula or a nasal/oral thermistor with thoracic and abdominal strain gauges. Polysomnography was recorded with a Grass polygraph (amplifier gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz), and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using Harmonie software (Stellate Systems, Montreal, Canada). N-REM sleep stages were visually scored on 20-second epochs according to a modified version of the Rechtschaffen and Kales method (Rechtschaffen and Kales, 1968). REM sleep of PD patients and controls was scored according to a method developed in our laboratory (Lapierre and Montplaisir, 1992; Montplaisir et al., 2010). REM sleep behavior disorder (RBD) in PD patients was diagnosed according to standard clinical and polysomnographic criteria (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Montplaisir et al., 2010). Polysomnographic variables included latency to persistent sleep, total sleep time, total apnea-hypopnea index (number per hour), sleep efficiency, and sleep stage percentages.

2.4. N-REM sleep oscillations

All EEG analyses were performed on left and right parasagittal derivations (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, and O2). Electromyographic artifacts were automatically and visually detected and then rejected before analysis (Brunner et al., 1996). Sleep spindles were detected in artifact-free epochs using previously published criteria (Lafortune et al., 2014; Martin et al., 2013). EEG data were bandpass filtered between 11.1 and 14.9 Hz using a linear phase finite

impulse response filter (−3 dB at 11.1 and 14.9 Hz). Data were forward and reverse filtered to obtain zero-phase distortion and to double the filter order. The root mean square of the filtered signal was then calculated with a 0.25-second time window and thresholded at the 95th percentile. A sleep spindle was detected when at least two consecutive root mean square time points exceeded the threshold duration criterion (0.5 second). The mean duration of all-night sleep spindles was 0.63 ± 0.04 seconds. Individual sleep spindle characteristics were derived and averaged over all-night N-REM sleep: density (number/minute), amplitude (expressed in μV), and frequency (number of cycles/second, expressed in Hz). Supplementary analyses were performed on previously detected sleep spindles to identify slow (11.99 – 12.99 Hz) and fast (13.00 – 14.99 Hz) spindles (see Supplementary Methods).

Slow waves were automatically detected in artifact-free epochs using criteria described elsewhere (Carrier et al., 2011; Latreille et al., 2011). EEG data were bandpass filtered between 0.1 and 4.0 Hz using a linear phase finite impulse response filter (−3 dB at 0.1 and 3.99 Hz). Individual slow wave characteristics were derived and averaged over all-night N-REM sleep: density (number/minute), amplitude (peak-to-peak, expressed in μV), and slope (expressed in $\mu\text{V}/\text{millisecond}$).

2.5. Statistical analyses

One-way analyses of variance, independent sample t-tests, and Pearson's χ^2 tests were performed to assess differences between PD patients with dementia, PD patients without dementia, and controls on demographic, clinical, polysomnographic, and cognitive data. Non-parametric equivalent tests or logarithmic transformations were used for abnormally

distributed variables. Preliminary analyses of variance with 3 groups and 1 repeated measure (2 hemispheres: left and right) were first computed on each derivation (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, and O2) to identify significant group–hemisphere interactions for sleep spindle and slow wave characteristics. Because no significant group–hemisphere interaction was found, results for each hemisphere were averaged. One-way analysis of covariance (ANCOVAs), with group as a factor (3 groups: PD with dementia, PD without dementia, and controls) and one repeated measure (4 derivations: frontal, central, parietal, and occipital) were then performed to compare sleep spindle and slow wave characteristics. Age was used as a covariant in the analyses, given that N-REM sleep oscillations are influenced by age (Carrier et al., 2011). *p* values were adjusted for sphericity with the Huynh-Feldt correction for repeated measures with more than 2 levels, but original degrees of freedom are reported. Mean comparison analyses were performed with Tukey post-hoc test for significant main effects, and simple effect analyses were used to interpret significant interactions. We performed receiver operator characteristic (ROC) curves to assess the sensitivity and specificity of sleep spindle density and amplitude to predict dementia development in PD patients. The optimal cutoff value was defined as the highest combined sensitivity and specificity score. Pearson correlations or nonparametric Spearman rank correlations for variables not normally distributed were also performed to examine relationships between sleep spindle characteristics and clinical variables and between sleep spindle characteristics and cognitive measures in PD patients. Correlations between sleep spindles and neuropsychological tests were performed in the two PD groups separately in order to determine which cognitive measure is precisely associated with sleep spindle anomalies in patients at risk of developing dementia (we also performed correlations between these variables in all PD patients, and results are presented in Supplementary

Results). To reduce the number of correlations in the neuropsychological data, we computed composite scores for each cognitive domain using averaged z scores (see Supplementary Methods for details on cognitive composite scores). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Demographic, clinical, and polysomnographic characteristics

Initially, 82 patients were enrolled in the baseline cohort. Fourteen patients (17%) could not be assessed at follow-up: 8 had died, 2 refused the re-assessment, and 1 was unreachable. Moreover, baseline EEG recordings for 3 patients were unusable for analysis due to significant artifacts. Consequently, 68 PD patients (83%) met inclusion criteria and were prospectively followed; 41 (60%; 17% developed dementia and 83% remained dementia-free) underwent a comprehensive neuropsychological assessment at follow-up, 18 (26%; 50% developed dementia and 50% remained dementia-free) had office-based cognitive testing by an expert neurologist, and 9 (13%; 22% developed dementia and 78% remained dementia-free) were followed up by telephone. At follow-up, 18 patients (26%) developed dementia (Table 1). PD patients who converted to dementia were older than patients who remained dementia-free at baseline visit. Compared to PD patients without dementia, PD patients who developed dementia had a higher Hoehn and Yahr stage, took higher levodopa doses, and were more likely to have mild cognitive impairment and RBD at baseline. Sex, education, follow-up duration, disease duration, UPDRS-III, and the proportion of patients taking levodopa, dopamine agonist, or non-dopaminergic medication at baseline did not differ between PD with and without dementia at follow-up. BDI and BAI scores were higher in both patient groups

compared to controls. On the polysomnographic variables, PD patients who developed dementia had lower percentage of stage 2 sleep at baseline than controls.

Table 1. Baseline demographic, clinical, and polysomnographic characteristics.

Characteristics	PD-Dementia	PD-No dementia	Controls	<i>p</i>
	n = 18 A	n = 50 B	n = 47 C	
Sex, % men	72	66	64	0.82
Age, y	70.2 ± 7.6	63.0 ± 8.5	65.0 ± 10.6	0.02; A>B
Education, y	14.4 ± 3.8	14.3 ± 4.1	14.1 ± 3.8	0.94
Follow-up duration, y	4.6 ± 1.5	3.9 ± 1.8	-	0.15
Disease duration, y ^a	5.7 ± 4.5	4.1 ± 3.1	-	0.26
Hoehn & Yahr stage	2.8 ± 0.9	2.1 ± 0.8	-	0.007
UPDRS part III “on”	21.5 ± 12.5	22.8 ± 10.1	-	0.67
Levodopa equivalent dosage, mg	645.6 ± 335.3	416.2 ± 319.2	-	0.01
Levodopa use, n (%)	15 (83)	41 (82)	-	0.90
Dopamine agonist use, n (%)	5 (28)	17 (34)	-	0.63
Medication other than dopaminergic, % ^b	42	50	-	0.56
REM sleep behavior disorder, n (%)	16 (89)	20 (40)	-	0.0001
Mild cognitive impairment, n (%)	16 (89)	21 (42)	-	0.001
Beck Depression Inventory ^c	12.7 ± 9.4	9.6 ± 5.8	5.8 ± 5.8	0.0002; A>C, B>C
Beck Anxiety Inventory ^c	13.9 ± 11.2	9.5 ± 6.1	5.3 ± 6.0	0.0005; A>C, B>C
Polysomnographic				
Latency to persistent sleep, min ^c	42.9 ± 14.0	27.5 ± 3.6	37.0 ± 6.6	0.57
Total sleep time, min	338.3 ± 134.2	357.1 ± 80.9	380.3 ± 63.7	0.16
Total apnea-hypopnea index ^c	2.7 ± 3.8	7.5 ± 9.2	3.2 ± 3.8	0.07
Sleep efficiency, % ^c	72.6 ± 20.7	77.3 ± 15.5	83.4 ± 10.0	0.08
Stage 1, % ^c	13.0 ± 9.8	13.3 ± 8.5	10.0 ± 5.4	0.12
Stage 2, %	58.3 ± 7.2	63.8 ± 11.3	64.4 ± 7.0	0.05; A<C
Slow wave sleep, %	10.5 ± 8.3	7.0 ± 8.7	7.5 ± 7.3	0.28
REM sleep, % ^c	18.2 ± 12.8	16.0 ± 7.2	18.0 ± 4.6	0.25

^aU Mann-Whitney test; ^bSee text for details on non-dopaminergic PD medication; ^cKruskal-Wallis ANOVA; PD-Dementia = Parkinson's disease patients who developed dementia; PD-No dementia = Parkinson's disease patients who remained dementia-free; REM = rapid eye movement; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Results are expressed as mean \pm standard deviation.

3.2. Sleep spindle characteristics

As shown in Fig. 1, significant interactions were found between groups and derivations for sleep spindle density ($F(6,333) = 3.2$; $p < 0.01$), and amplitude ($F(6,333) = 3.9$; $p < 0.004$). PD patients who developed dementia had lower sleep spindle density in all cortical areas than controls at baseline. Furthermore, compared to PD patients who remained dementia-free, patients who converted to dementia had lower sleep spindle density at baseline in the central, parietal, and occipital regions. Compared to controls, PD patients who remained dementia-free had lower sleep spindle density at baseline in all cortical areas. PD patients who developed dementia also had lower sleep spindle amplitude at baseline compared to controls in central and parietal areas. Comparing the two PD groups, patients who developed dementia showed lower sleep spindle amplitude in parietal and occipital areas. Sleep spindle amplitude did not differ between non-converted PD patients and controls. A significant group effect was found for sleep spindle frequency ($F(2,111) = 3.7$; $p < 0.03$), with post hoc comparisons showing significantly lower sleep spindle frequency in PD patients who developed dementia compared to controls.

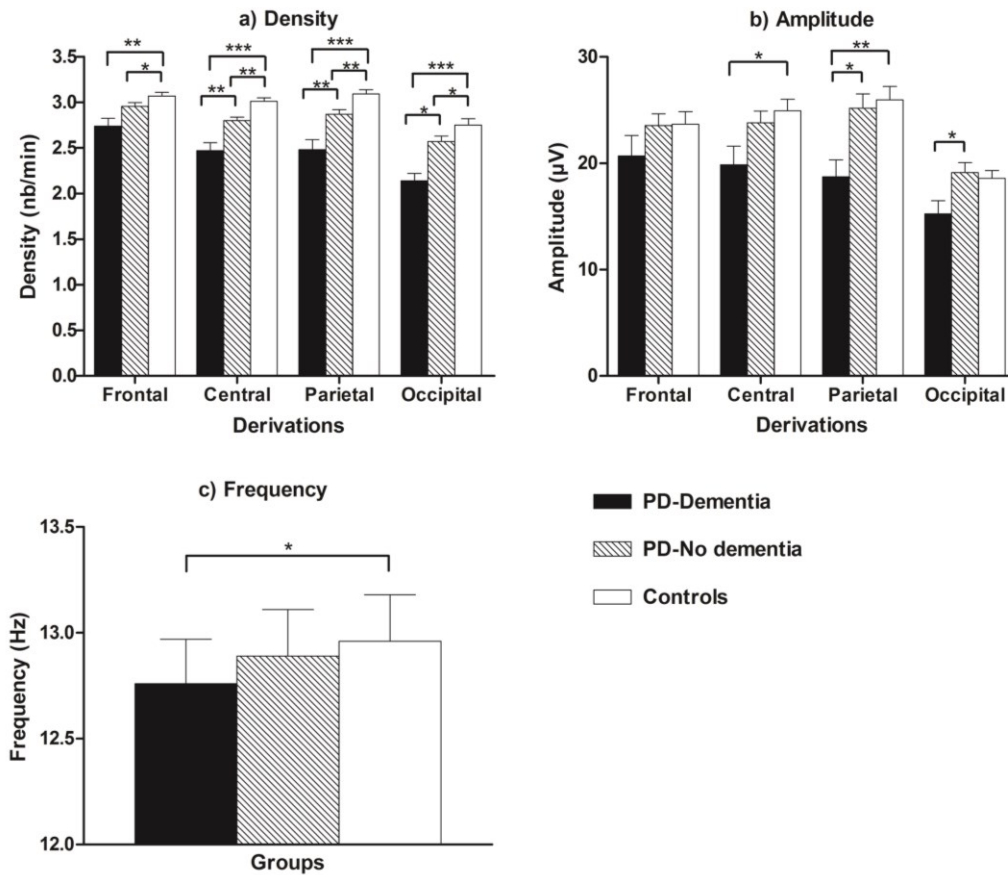


Fig 1. Sleep spindle characteristics in PD patients who developed dementia, PD patients who remained dementia-free, and controls. Contrast analyses: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$. Results are expressed as mean (\pm SEM).

Because PD patients who developed dementia had slightly lower sleep stage 2 percentage ($p = 0.05$) compared with controls, we performed supplementary correlations between sleep spindle characteristics and sleep stage 2 percentage in all participants. We found no significant correlation with sleep spindle amplitude or frequency, but a weak correlation was found with sleep spindle density in occipital regions only ($r = 0.19$, $p = 0.04$). However, the same results as reported previously were found for sleep spindle density when sleep stage 2 percentage was used as a covariant (with age) in the ANCOVA. ANCOVAs controlling for H&Y, levodopa dosage, or the use of acetylcholinesterase inhibitors did not

significantly change the results (see Supplementary Methods). Results for slow and fast sleep spindle density are presented in Supplementary Results.

3.2.1. Sleep spindle characteristics and cognitive measures

At baseline, PD patients who developed dementia scored significantly lower on executive functions, episodic memory, and composite visuospatial measures compared to both PD patients who remained dementia-free and controls (Table 2). PD patients who remained dementia-free also scored lower on measures of executive functions compared to controls. Both PD groups also scored lower on the attention composite compared to controls, but no significant difference was observed between the two PD groups. In the PD-dementia group, higher visuospatial scores were associated with higher sleep spindle amplitude in parietal and occipital areas ($r = 0.49$, $p = 0.04$ and $r = 0.51$, $p = 0.03$, respectively). No other significant correlations were found between composite scores and sleep spindles in each PD group.

Table 2. Cognitive performances on neuropsychological tests at baseline

	PD-Dementia	PD-No dementia	Controls	
Composite scores	A	B	C	<i>P</i>
Attentional	-1.27 ± 0.87	-0.35 ± 0.78	0.17 ± 0.58	0.00001 ; A<B; B<C; A<C
Executive functions ^a	-2.13 ± 1.92	-0.58 ± 0.90	0.00 ± 0.64	0.00001 ; A<B; B<C; A<C
Episodic memory	-0.99 ± 0.67	0.13 ± 1.22	0.43 ± 0.88	0.00001 ; A<B; A<C
Visuospatial	-1.06 ± 0.70	0.05 ± 0.88	0.35 ± 0.92	0.00001 ; A<B; A<C
Language ^a	-0.07 ± 0.59	0.06 ± 1.35	-0.63 ± 0.53	0.09

^aKruskal-Wallis ANOVA. Results are presented as mean z score ± standard deviation.

3.2.2. Sensitivity and specificity analyses

Using ROC curve analysis, the optimal cutoff value for sleep spindle density in occipital regions was 2.3, with 78% sensitivity and 64% specificity (area under the curve = 0.79 [95% CI: 0.67–0.91], $p = 0.0001$). For sleep spindle amplitude in parietal regions, a 22.6 cutoff showed 83% sensitivity and 60% specificity (area under the curve = 0.73 [95% CI: 0.60–0.86], $p = 0.004$).

3.3. Slow wave characteristics

Significant group effects were found for slow wave amplitude ($F(2,110) = 113.0$; $p < 0.0001$), with post hoc comparisons showing lower amplitude in both PD groups compared to controls (Fig. 2). Slow wave amplitude did not differ between PD groups. A significant group–derivation interaction was found for slow wave slope ($F(6,330) = 3.7$; $p < 0.01$), but contrast analyses failed to reach significance. No significant group effects or group–derivation interactions were found for slow wave density.

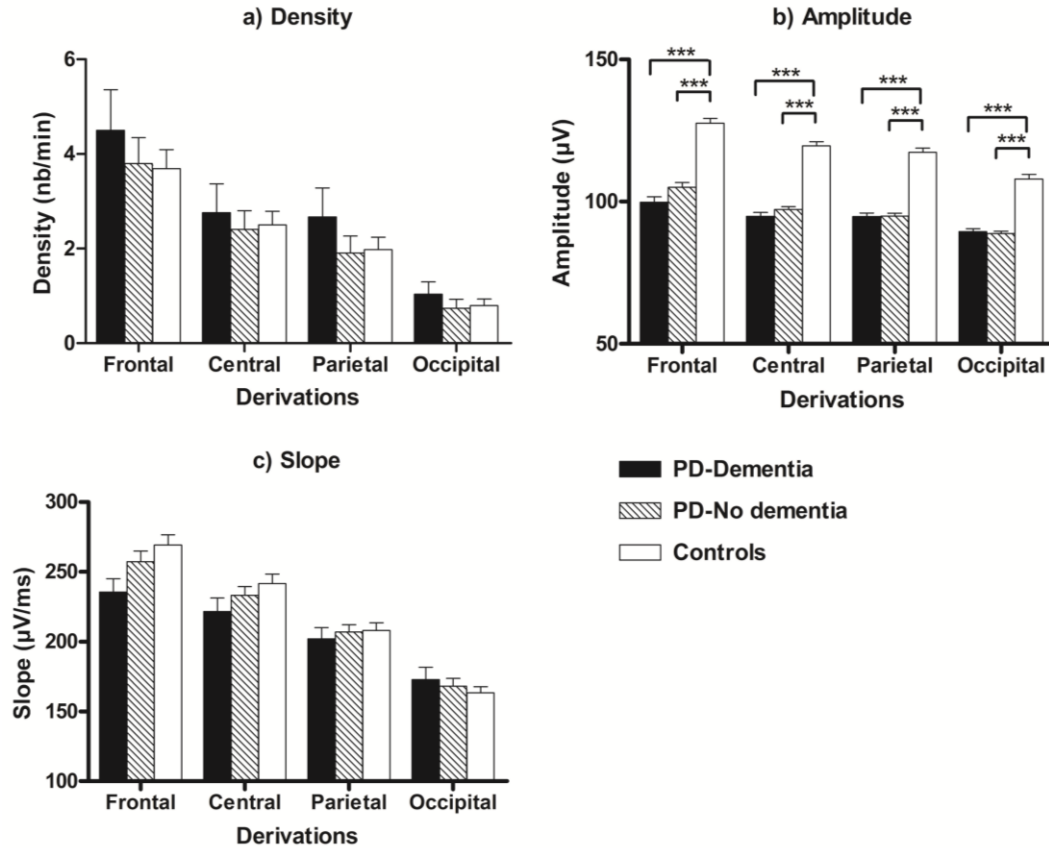


Fig 2. Slow wave characteristics in PD patients who developed dementia, PD patients who remained dementia-free, and controls. Contrast analyses: *** $p < 0.0001$. Results are expressed as mean (\pm SEM).

4. Discussion

Compared to both healthy controls and patients who remained dementia-free, PD patients who later developed dementia showed marked sleep spindle alterations at baseline, including lower sleep spindle density and amplitude, mainly in posterior cortical regions. Sleep spindle frequency was also lower in PD patients who developed dementia compared with controls, and supplementary analyses showed that fast sleep spindles were altered in PD patients with dementia, with a global effect across all cortical derivations. Moreover, lower sleep spindle amplitude in posterior areas was associated with poorer visuospatial abilities only in PD patients who developed dementia. Slow wave amplitude was also altered in PD patients but

did not differ between patients according to their cognitive status at follow-up. These results suggest that impaired sleep spindle activity is associated with dementia development in PD.

Only a few studies have investigated sleep spindles in PD, with inconsistent results (Christensen et al., 2014; Emser et al., 1988; Happe et al., 2004; Puca et al., 1973). Some of these studies also had methodological shortcomings, as they did not include a healthy control group for comparison (Puca et al., 1973), EEG analyses were performed on only a portion of the night (Happe et al., 2004), or sleep spindles were detected visually (Emser et al., 1988; Happe et al., 2004; Puca et al., 1973). A recent study by Christensen et al. (2014) found lower sleep spindle density in PD patients compared to age-matched controls, but no difference between patients according to the presence of RBD. For comparison purposes, we performed supplementary analyses to examine baseline sleep spindle density in PD patients with or without RBD and controls, regardless of dementia status. Similar to the findings of Christensen et al. (2014), patients with PD had lower sleep spindle density but sleep spindles did not significantly differ according to RBD status. None of these studies considered patients' cognitive status. Our results show that sleep spindle anomalies in PD are related mainly to cognitive decline.

Our results support a growing body of evidence linking sleep spindles to cognition in adults and healthy elders (Fogel et al., 2012; Lafortune et al., 2014; Schabus et al., 2006). Recent studies in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease have associated cognitive decline with altered sleep spindle activity (Rauchs et al., 2008; Westerberg et al., 2012). Amnesic mild cognitive impairment patients showed lower sleep

spindles in frontal cortical areas and lower sigma-frequency spectral power (12.5–15.5 Hz) in parietal areas (Westerberg et al., 2012). Alzheimer’s disease patients also showed lower fast spindles (13–15 Hz), but in central regions only (Rauchs et al., 2008). In line with these findings, we also found lower fast sleep spindles (13–15 Hz) in PD patients who developed dementia compared to those who remained dementia-free and controls (see Supplementary Results), but this effect did not differ across cortical derivations. Thus, reduced fast sleep spindles may serve as an additional sign of cognitive decline in PD.

Considering the whole frequency range of sleep spindles (12–15 Hz), our results show a more extensive posterior (vs. anterior) topographic pattern of sleep spindle anomalies in PD patients who develop dementia. ROC curve analysis was computed to assess the sensitivity and specificity of sleep spindle density and amplitude to predict dementia development in PD patients. Results showed that sleep spindle density in occipital regions and sleep spindle amplitude in parietal regions had the highest predictive sensitivity (0.78 and 0.83, respectively) and specificity (0.64 and 0.60, respectively) for dementia development in PD patients. Areas under the curves showed that optimal cutoff values for sleep spindle density and amplitude could be qualified as “fairly good.” However, these results lacked statistical power, given the small number of patients in the dementia group, and further analyses in a much larger sample of patients are needed.

Moreover, we found that lower sleep spindle amplitude in posterior regions was associated with poorer visuospatial abilities in patients who developed dementia at follow-up.

In all PD patients together, sleep spindle density and amplitude in frontal, central, and posterior regions were positively associated with performances on attentional and executive tests. Visuospatial measures were also positively associated with sleep spindle amplitude in occipital regions, and finally, attentional measures correlated with sleep spindle frequency in frontal regions. Obviously, in regards to current literature, one would have expected to find an association between sleep spindles and declarative memory (Fogel et al., 2012; Schabus et al., 2006). However, this was not the case in our PD cohort. Nevertheless, our results are in line with studies suggesting that visuospatial deficits related to posterior cerebral regions are associated with earlier cognitive decline and dementia onset in PD patients (Kehagia et al., 2010; Litvan et al., 2012; Williams-Gray et al., 2009). Our findings are also in agreement with several studies investigating potential markers of cognitive impairment (EEG, magnetoencephalography, magnetic resonance imaging, and fMRI) in PD that found a prominent posterior pattern of dysfunction (Eidelberg, 2009; Klassen et al., 2011; Olde Dubbelink et al., 2014; Svenningsson et al., 2012).

In our study, although PD patients who remained dementia-free at follow-up did not differ from controls on several N-REM sleep variables, they had intermediate values between patients who developed dementia and controls for sleep spindle density in posterior cortical regions. Because a large proportion of PD patients will develop dementia over time (Hely et al., 2008), patients with lower sleep spindle activity might still be at risk for ultimately developing dementia.

At the cellular level, sleep spindles originate from the oscillatory activity of the thalamo-cortical loop (Steriade, 2006). They are generated by the rhythmic activity of inhibitory postsynaptic potentials fired by reticular thalamic neurons towards thalamo-cortical cells. Through this periodic and recurrent activity, sleep spindles appear to support brain plastic changes underlying learning and memory consolidation, notably via mechanisms such as long-term potentiation (Fogel et al., 2012). Because sleep spindle activity is prominently impaired in PD, the mechanisms underlying brain plasticity could be greatly altered, and may trigger some of the cognitive impairment in these patients.

In PD, structural and functional alterations in the thalamus, brainstem structures, and posterior brain regions have been identified in neuroimaging and neuropathological studies (Halliday et al., 2011; Jellinger, 2012; Menke et al., 2013; Svenningsson et al., 2012). In vivo neuroimaging studies found early reductions in cholinergic neurotransmission in PD (Bohnen and Albin, 2011; Kotagal et al., 2012; Shimada et al., 2009; Ziabreva et al., 2006), and widespread reductions in acetylcholinesterase activity occur even in early PD, particularly in the parietal and occipital cortical regions (Bohnen and Albin, 2011; Shimada et al., 2009). These cholinergic deficits worsen with the appearance of dementia (Bohnen and Albin, 2011; Shimada et al., 2009). In PD-dementia, additional reductions in choline acetyltransferase activity occur in the reticular thalamic nuclei (Ziabreva et al., 2006). Of interest, administration of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, restored previously absent sleep spindle activity during N-REM sleep in a patient with dementia with Lewy bodies (Ozaki et al., 2012). Similarly, in a study of 42 healthy elderly subjects, donepezil intake increased sigma activity during N-REM sleep stage 2 (Hornung et al., 2009). Therefore, in PD and

especially in association with cognitive impairment, the prominent cholinergic depletion observed as well as the presence of structural and functional cortical alterations (mainly in posterior areas) might significantly disturb the cortico-thalamic feedback loop and therefore alter sleep spindle generation mechanisms.

Slow wave amplitude was altered at baseline in PD patients, regardless of dementia status at follow-up. This suggests that slow waves are less predictive than sleep spindles for cognitive performance (Lafortune et al., 2014). Slow wave amplitude could potentially be greatly affected by the large-scale neural loss associated with the disease. This should be explored in future neuroimaging studies using measures such as cortical thickness in PD. Recent polysomnographic studies in early PD patients show no major sleep macrostructural alterations compared to aged controls (Diederich et al., 2013; Peeraully et al., 2012). We found similar results, except for sleep stage 2 percentage, which was slightly lower in PD patients who developed dementia compared to controls (without differences among PD patients who did or did not develop dementia). Group differences in stage 2 sleep percentage, disease progression, levodopa dose, use of anticholinesterase drugs, and BDI and BAI scores do not appear to explain our main results.

Limitations of this study should be noted. Firstly, cognitive/dementia status at follow-up was determined in 27 PD patients (40%) by either brief clinical tests, case reviews with the treating physician, or telephone follow-up with patients and/or spouses. Consequently, not all patients underwent comprehensive neuropsychological follow-up assessment. However, for those patients who were unable to participate in an in-person evaluation, many had severe

disability and some were institutionalized. Cognitive and/or dementia status was determined by consensus between the neurologist, neuropsychologist, and treating physician when necessary. We performed supplementary analyses in the subgroup of patients who underwent a complete neuropsychological evaluation at follow-up (PD-dementia, $n = 7$, and PD-no dementia, $n = 34$; see Supplementary Methods). Although the PD-dementia group was small, we still observed significant effects on sleep spindle density, with dementia patients showing lower sleep spindle density compared to those who remained dementia-free. Therefore, evaluation type at follow-up does not appear to influence our main results, and we remain relatively confident in our conclusions regarding dementia diagnosis in our cohort of PD patients. Finally, PD patients were taking their usual medication during the study. It remains unclear whether dopaminergic or non-dopaminergic PD medication may influence N-REM sleep mechanisms. Some studies have investigated the impact of dopaminergic medication (levodopa and/or dopamine agonists) on nocturnal sleep and EEG in PD, with inconsistent results, probably because of methodological differences. A few studies reported beneficial (Balaid et al., 2014) or no significant influence of dopaminergic medication on sleep macrostructure (Diederich et al., 2009; Garcia-Borreguero et al., 2002; Wailke et al., 2011), whereas others have shown that dopaminergic medication intake before sleep increases sleep stage 1 and 2 percentage, number of awakenings, and wake time after sleep onset, although it decreases slow wave and REM sleep percentage (Brunner et al., 2002; Chahine et al., 2013; Feld et al., 2014; Kaynak et al., 2005; Sixel-Döring et al., 2012). Further randomized controlled trials in large cohorts of PD patients are needed to clarify this important issue.

4.1 Conclusions

Our results suggest that sleep spindles are considerably impaired in PD, according to a posterior topographic pattern. Alterations in sleep spindle activity are related to dementia development in PD, and are therefore a potential marker of cognitive decline in this population. Future neuroimaging studies should explore the relationships between N-REM sleep oscillations and structural and functional alterations in PD.

Disclosure statement

The authors have no actual or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (J.-F. Gagnon, R.B. Postuma, J. Carrier) and the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (J.-F. Gagnon, R.B. Postuma, J. Carrier). V. Latreille and J-A Bertrand were supported by a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research, and M. Lafortune was supported by a scholarship from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé*.

References

Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2010;20:633-9.

American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Text Revised. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000.

Balaid H, Adrien J, Laffrat E, Tandé D, Karachi C, Grabli D, et al. Sleep disorders in Parkinsonian macaques: Effects of L-Dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesions. *J Neurosci* 2014;34:9124-133.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.

Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011;221:564-73.

Brunner DP, Vasko RC, Detka CS, Monahan JP, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 1996;5:155-64.

Brunner H, Wetter TC, Hoegl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord* 2002;17:928-33.

Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ, Monk TH. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20–60 years old). *Psychophysiol* 2001;38:232-42.

Carrier J, Viens I, Poirier G, Robillard R, Lafortune M, Vandewalle G, et al. Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur J Neurosci* 2011;33:758-66.

Chahine LM, Daley J, Horn S, Duda JE, Colcher A, Hurtig H, et al. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:859-63.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.

Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:717-23.

Christensen JAE, Kempfner J, Zoetmulder M, Leonthin HL, Arvastson L, Christensen SR, et al. Decreased sleep spindle density in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125:512-9.

Diederich NJ, Paolini V, Vaillant M. Slow wave sleep and dopaminergic treatment in Parkinson's disease: A polysomnographic study. *Acta Neurol Scand* 2009;120:308-13.

Diederich NJ, Rufra O, Pieri V, Hipp G, Vaillant M. Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1443-6.

Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord* 2007;22:2314-24.

Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: A functional imaging approach. *Trends Neurosci* 2009;32:548-557.

Emser W, Brenner M, Stober T, Schimrigk K. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol* 1988;235:177-9.

Fahn S, Elton RL. Members of the Unified Parkinson's disease Rating Scale Development Committee. Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent development in Parkinson's disease*. Vol 2. Florham Park NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63.

Feld GB, Besedovsky L, Kaida K, Münte TF, Born J. Dopamine D2-like receptor activation wipes out preferential consolidation of high over low reward memories during human sleep. *J Cogn Neurosci* 2014; Mar 26 doi:10.1162/jocn_a_00629

Fogel S, Martin N, Lafortune M, Barakat M, Debas K, Laventure S, et al. NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging. *Front Neurol* 2012;3:1-7.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

Garcia-Borreguero D, Caminero AB, de la Llave Y, Larrosa O, Barrio S, Granizo JJ et al. Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naïve Parkinson's disease: Effects of treatment with levodopa and progression of illness. *Mov Disord* 2002;17:934-41.

Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011;122:187-204.

Happe S, Anderer P, Pirker W, Klösch G, Gruber G, Saletu B, et al. Sleep microstructure and neurodegeneration as measured by [123 I]β-CIT SPECT in treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:1465-71.

Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.

Hornung OP, Regen F, Dorn H, Angelescu I, Kathmann N, Schredl M, et al. The effects of donepezil on postlearning sleep EEG of healthy older adults. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:9-13.

Hot P, Rauchss G, Bertran F, Denise P, Desgranges B, Clochon P, et al. Changes in sleep theta rhythm are related to episodic memory impairment in early Alzheimer's disease. *Biol Psychol* 2011;87:334-39.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathologic study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-4.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8-30.

Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol* 2005;12:199-207.

Kehagia AA, Barker R, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9:1200-13.

Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Sabbagh MN, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011;77:118-24.

Kotagal V, Müller ML, Kaufer DI, Koeppe RA, Bohnen NI. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to Parkinsonian disorders. *Neurosci Lett* 2012;514:169-72.

Lafortune M, Gagnon JF, Martin N, Latreille V, Dubé J, Bouchard M, et al. Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res* 2014;23:159-67.

Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-4.

Latreille V, Carrier J, Montplaisir J, Lafortune M, Gagnon JF. Non-rapid eye movement sleep characteristics in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci* 2011;310:159-62.

Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-56.

Martin N, Lafortune M, Godbout J, Barakat M, Robillard R, Poirier G, et al. Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiol Aging* 2013;34:468-76.

Menke RA, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2014;35:1681-90.

Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044-51.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–99.

Olde Dubbelink KT, Hillebrand A, Twisk JW, Deijen JB, Stoffers D, Schmand BA, et al. Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology* 2014;82:263-70.

Ozaki A, Nishida M, Koyama K, Ishikawa K, Nishikawa T. Donepezil-induced sleep spindle in a patient with dementia with Lewy bodies: a case report. *Psychogeriatrics* 2012;12:255-8.

Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, Tan EK. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnographic studies. *Mov Disord* 2012;27:1729-37.

Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2012;27:720-6.

Puca FM, Bricolo A, Turella G. Effect of L-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 1973;35:327-30.

Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport* 2008;19:1159-62.

Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC: US Government Printing Office, Public Health Service; 1968.

Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, et al. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci* 2006;23:1738-46.

Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009;73:273-8.

Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Age, drugs, or disease: What alters the macrostructure of sleep in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2012;13: 1178-83.

Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006;137:1087-1106.

Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012;11:697-707.

Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkmann J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011;18:590-96.

Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, Weintraub S, Mesulam MM, Zee PC, et al. Concurrent impairments in sleep and memory in amnestic mild cognitive impairment. *JINS* 2012;18:1-11.

Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958-69.

Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, Larsen JP, McKeith IG, Perry RH, et al. Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2006;27:433-8.

Article 1: Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia

Véronique Latreille^{a,b}, Julie Carrier^{a,b}, Marjolaine Lafortune^{a,b}, Ronald B. Postuma^{a,c},
Josie-Anne Bertrand^{a,d}, Michel Panisset^e, Sylvain Chouinard^e, Jean-François Gagnon^{a,d*}

^aCentre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^bDepartment of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^cDepartment of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ^dDepartment of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ^eUnité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Supplementary material

Appendix A.

1. Supplementary Methods

1.1. Cognitive assessment

Neuropsychological variables expressed in z scores were used to perform correlations between cognitive measures and sleep spindle characteristics at baseline visit (See Supplementary Table A1 for neuropsychological tests, variables, and normative data). For each cognitive domain (attention, executive functions, episodic memory, visuospatial abilities, and language), neuropsychological variables were averaged to create a composite score, resulting in the following: 1) Attention (Digit Span, Trail Making Test [TMT] part A, Stroop Color Word Test part 3-2 [time], and Stroop Color Word Test part 3-2 [error]); 2) Executive (TMT part B, Semantic and phonetic verbal fluency, Stroop Color Word Test part 4-3 [time], and Stroop Color Word Test part 4-3 [error]); 3) Episodic memory (Rey Auditory Verbal Learning Test [RAVLT sum of trials 1-5, list B, immediate and delayed recall, and recognition]); 4) Visuospatial (copy of the RCFT, Block Design), and 5) Language (Boston Naming Test, Vocabulary). Because the executive and language composite scores were not normally distributed, non-parametric Spearman rank correlations were performed for these measures. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Results are shown in Table 2 and in Results section 3.2.1.

Supplementary Table A.1. Cognitive testing, variables and normative data.

Cognitive domains and neuropsychological tests	Variables and normative data
Attention	
<u>Digit Span</u> ^a	Scaled score ^a
<u>Trail Making Test, part A</u> ^b	Time, seconds ^c
<u>Stroop Color Word Test</u> (modified version) ^d	Interference – Naming (time or number of errors)
Executive functions	
<u>Trail Making Test, part B</u> ^b	Time, seconds ^c
<u>Stroop Color Word Test</u> (modified version) ^d	Flexibility – Interference (time or number of errors) ^r
<u>Semantic</u> (animals, fruits/vegetables) and <u>phonetic</u> (P, F, L in French; F, A, S in English) <u>verbal fluencies</u> ^e	Number of words (1 min) ^{f,g}
Episodic memory	
<u>Rey Auditory Verbal Learning Test</u> ^h	Sum of trials 1-5, list B, immediate recall, delayed recall, recognition ⁱ
Visuo-spatial	
<u>Copy of the Rey Complex Figure Test</u> ^{j,k}	Score/36 (40-68 years old, ^l >69 years old ^m)
<u>Block Design</u> ^a	Scaled score ^a
Bells test ⁿ	Number of omission ⁿ
Language	
<u>Boston Naming Test</u> ^o	Score/30 ^s
<u>Vocabulary</u> ^a	Scaled Score ^a
Mini Mental State Examination, language items ^p	Score/8 ^t

Underlined tests were included in the follow-up examination battery. Supplementary tests were added for the follow-up exam: Judgment of line orientation,^q and immediate and delayed recalls of the Rey Complex Figure Test.^{j,k} Normative data used to establish performances can be found in the corresponding variable references.

^r The mean and standard deviation for the control group were used as norms; ^sPersonal normative data; ^tAbnormal score < 7.

^aWechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Ed. San Antonio TX: Harcourt Brace & Company; 1997.

^bArmy Individual Test Battery: Manual of Directions and Scoring. Washington DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.

^cTombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19: 203-14.

- ^dBohnen N, Jolles J, Twijnstra A. Modification of the Stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clin Neuropsychol* 1992; 6: 178-84.
- ^eBenton AL, Sivan AB, Hamsher K deS, Varney NR, Spreen O. *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press; 1994.
- ^fLucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Graff-Radford NR, et al. Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 194-200.
- ^gTombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 167-77.
- ^hRey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- ⁱSchmidt M. *Rey Auditory-Verbal Learning Test*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
- ^jRey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol* 1941; 28: 286-340.
- ^kOsterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol* 1944; 30: 286-356.
- ^lSpreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press; 1991.
- ^mMachulda MM, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Boeve BF, Knopman D, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual Form Discrimination and Copy Trial of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 377-84.
- ⁿGauthier L, Dehaut F, Joannette Y. The Bells Test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989; 22: 49-54.
- ^oKaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *Boston Naming Test*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- ^pFolstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- ^qBenton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol* 1978; 35: 364-7.

1.2. Slow and fast sleep spindle density

Supplementary analyses were performed on previously-detected sleep spindles to identify slow (11.99–12.99 Hz) and fast (13.00–14.99 Hz) spindles. Frequency was calculated for each sleep spindle individually, then frequencies were summed according to slow or fast frequency criteria (Martin et al., 2013). Sleep spindle density (number per minute of N-REM sleep) was then derived for each parasagittal derivation. Preliminary ANOVAs with

three groups and one repeated measure (2 hemispheres: Left–Right) were first computed on each derivation (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, and O2) to identify significant group–hemisphere interactions for slow and fast sleep spindle density. Because no significant group–hemisphere interaction was found, results for each hemisphere were averaged. ANCOVAs, with age as a covariant, group as a factor (3 groups: PD with dementia, PD without dementia, and controls), and one repeated measure (4 derivations: frontal, central, parietal, and occipital) were performed to compare slow and fast sleep spindle density. *p* values were adjusted for sphericity with the Huynh-Feldt correction for repeated measures with more than two levels, but original degrees of freedom are reported. Mean comparison analyses were performed with Tukey’s post-hoc test for significant main effects, and simple effect analyses were used to interpret significant interactions.

1.3. Covariate analyses (possible confounding factors)

Because the PD-dementia group differed from the no-dementia group on several disease-related measures such as H&Y stage, levodopa dosage, and use of acetylcholinesterase inhibitors, we performed supplementary correlations and/or ANCOVAs for these variables and sleep spindle characteristics.

For literature comparison purposes, we performed supplementary ANOVAs with three groups and one repeated measure (derivations) to examine baseline sleep spindle density in PD patients with or without RBD and controls, regardless of dementia status.

Moreover, because both PD groups had higher depressive and anxiety symptoms at baseline compared to controls, we examined the relationships between BDI and BAI scores and sleep spindle characteristics for all three groups and performed ANCOVAs if there were significant correlations.

Finally, we performed supplementary analyses only in the subgroup of patients who underwent a complete neuropsychological evaluation at the follow-up visit (PD-dementia, $n = 7$, PD-no dementia, $n = 34$). ANOVAs with two groups and one repeated measure (derivations) for sleep spindle density were computed.

2. Supplementary Results

2.1. Sleep spindle characteristics and cognitive measures in all PD patients

When considering all PD patients together, we found significant positive correlations between executive tests and sleep spindle density in frontal, central, and occipital regions ($r = 0.39$, $r = 0.29$, and $r = 0.25$, respectively, all p 's < 0.04), and sleep spindle amplitude in frontal, central, and parietal regions ($r = 0.27$, $r = 0.25$, and $r = 0.24$, respectively, all p 's < 0.05). Visuospatial measures were also positively associated with sleep spindle amplitude in occipital regions ($r = 0.24$, $p = 0.05$), and finally, attentional measures correlated with sleep spindle frequency in frontal regions ($r = 0.28$, $p = 0.02$).

2.2 Slow and fast sleep spindle density

No significant group effect or interaction between groups and derivations was found for slow sleep spindle density. A significant group effect was observed for fast sleep spindle

density ($F(2,111) = 9.97$; $p < 0.0001$), with post hoc comparisons showing lower fast sleep spindle density in PD patients who developed dementia (1.18 ± 0.47) compared to both PD patients who remained dementia-free (1.58 ± 0.57) and controls (1.80 ± 0.56). PD patients who remained dementia-free did not differ statistically from controls ($p = 0.06$).

2.3. Covariate analyses (possible confounding factors)

Disease-related measures

Significant negative correlations were found between H&Y stage and sleep spindle density in central areas ($r = -0.28$, $p = 0.02$), and between levodopa dose and sleep spindle amplitude in occipital areas ($r = -0.27$, $p = 0.03$). Using H&Y stage as a covariant in the ANCOVA for sleep spindle density in the central region, we still found significantly lower values in patients who developed dementia compared to patients who remained dementia-free ($p = 0.003$). We also performed analyses for sleep spindle density and amplitude between the PD-dementia group and a subgroup of 18 subjects from the PD-no dementia group who scored the highest on the H&Y. No significant difference was found between the two subgroups on mean H&Y stage (PD-no dementia: 3.1 ± 0.4 vs PD-dementia: 2.8 ± 0.9 ; $p = 0.23$). Importantly, the PD-dementia group still showed lower sleep spindle density and amplitude (significant group effects) compared to the no-dementia group. Finally, using levodopa dosage as a covariant in the ANCOVA for sleep spindle amplitude in the occipital areas, the contrast was no longer significant ($p = 0.10$).

We also performed ANCOVAs for sleep spindle characteristics in all three groups (with age as a covariant), but excluding the three PD-dementia patients who were taking

acetylcholinesterase inhibitors. We found similar results to those presented above, with lower sleep spindle density in all cortical regions in patients who developed dementia compared to controls ($p < 0.01$), and in central, parietal, and occipital areas compared to patients who remained dementia-free ($p < 0.01$). PD-no dementia patients also showed lower sleep spindle density compared to controls in all cortical areas ($p < 0.02$), with intermediate values between dementia patients and controls. Sleep spindle amplitude was lower in parietal areas in dementia patients compared to controls ($p = 0.02$).

ANOVAs with three groups (PD with RBD: $n = 35$, PD without RBD: $n = 33$, and controls: $n = 47$) showed lower sleep spindle density in both PD groups (PD with RBD: 2.64 ± 0.22 vs PD without RBD: 2.77 ± 0.17) compared to controls (2.98 ± 0.16 ; $p < 0.02$), but no difference according to RBD status.

Depressive and anxiety symptoms

Both BDI ($r = -0.24$, $p = 0.01$) and BAI ($r = -0.29$, $p = 0.005$) were negatively correlated with sleep spindle frequency in frontal derivations. Using BDI or BAI as a covariant in the ANCOVAs, we still observed significant interactions between groups and derivations for sleep spindle density ($F(6,309) < 2.5$; $p < 0.04$) and amplitude ($F(6,309) < 3.7$; $p < 0.005$), but not for sleep spindle frequency, which was no longer significant.

Cognitive evaluation at follow-up visit

Although the PD-dementia group that underwent a complete neuropsychological evaluation at follow-up was quite small, we still found significant effects for sleep spindle

density, with post hoc comparisons showing lower sleep spindle density in patients who developed dementia (2.45 ± 0.25) compared to patients who remained dementia-free (2.74 ± 0.21 ; significant group effect, $p < 0.03$).

Article 2: Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease

Véronique Latreille^{1,2}, Julie Carrier^{1,2*}, Benjamin Gaudet-Fex^{1,2}, Jessica Rodrigues-Brazète^{1,2}, Michel Panisset³, Sylvain Chouinard³, Ronald B. Postuma^{1,4}, Jean-François Gagnon^{1,5*}

¹Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ³Unité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ⁵Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

Publié dans : Brain (2016), 139(4): 1189-99.

doi: 10.1093/brain/aww018

Abstract

In Parkinson's disease, electroencephalographic abnormalities during wakefulness and non-rapid eye movement sleep (spindles) were found to be predictive biomarkers of dementia. Because rapid eye movement sleep is regulated by the cholinergic system, which shows early degeneration in Parkinson's disease with cognitive impairment, anomalies during this sleep stage might mirror dementia development. In this prospective study, we examined baseline electroencephalographic absolute spectral power across three states of consciousness (non-rapid eye movement sleep, rapid eye movement sleep, and wakefulness) in 68 non-demented Parkinson's disease patients and 44 healthy controls. All participants underwent baseline polysomnographic recordings and a comprehensive neuropsychological assessment. Power spectral analyses were performed on standard frequency bands. Dominant occipital frequency during wakefulness and ratios of slow-to-fast frequencies during rapid eye movement sleep and wakefulness were also computed. At follow-up (an average 4.5 years after baseline), 18 Parkinson's disease patients had developed dementia and 50 patients remained dementia-free. In rapid eye movement sleep, Parkinson's patients who later developed dementia showed, at baseline, higher absolute power in delta and theta bands and a higher slowing ratio, especially in temporal, parietal, and occipital regions, compared to patients who remained dementia-free and controls. In non-rapid eye movement sleep, lower baseline sigma power in parietal cortical regions also predicted development of dementia. During wakefulness, Parkinson's patients who later developed dementia showed lower dominant occipital frequency as well as higher delta and slowing ratio compared to patients who remained dementia-free and controls. At baseline, higher slowing ratios in temporo-occipital regions during rapid eye movement sleep were associated with poor

performance on visuospatial tests in Parkinson's disease patients. Using receiver operating characteristic curves, we found that best predictors of dementia in Parkinson's disease were rapid eye movement sleep slowing ratios in posterior regions, wakefulness slowing ratios in temporal areas, and lower dominant occipital frequency. These results suggest that electroencephalographic slowing during sleep is a new promising predictive biomarker for Parkinson's disease dementia, perhaps as a marker of cholinergic denervation.

Keywords: Parkinson's disease; electroencephalography; sleep; wakefulness; dementia.

Abbreviations: BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition; MCI: Mild cognitive impairment; N-REM: Non-rapid eye movement; PDD: Parkinson's disease patients who developed dementia; PDnD: Parkinson's disease patients who remained dementia-free; RBD: Rapid eye movement sleep behaviour disorder; REM: Rapid eye movement.

Introduction

In recent decades, the importance of identifying prodromal stages and early markers of neurodegenerative diseases has become increasingly recognized. Several studies suggest that EEG can identify early signs of cognitive decline in pathologies such as mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and Parkinson's disease (Klassen *et al.*, 2011; Poil *et al.*, 2013; Bonnanni *et al.*, 2015). Because dementia in Parkinson's disease is both common (Hely *et al.*, 2008) and devastating, identifying early dementia markers is essential. Some predictors of dementia in MCI and Alzheimer's disease have been observed in wakefulness, rapid eye movement (REM) sleep, and non-rapid eye movement (N-REM) sleep, with specific dysfunction patterns (Petit *et al.*, 1993; Bonanni *et al.*, 2008; Luckhaus *et al.*, 2008; Rauchs *et al.*, 2008; Westerberg *et al.*, 2012; Brayet *et al.*, 2015).

In cross-sectional studies of Parkinson's disease, EEG abnormalities during wakefulness are found early in the disease (Serizawa *et al.*, 2008; Han *et al.*, 2013), and worsen with the onset of cognitive impairment (Caviness *et al.*, 2007; Babiloni *et al.*, 2011; Schlede *et al.*, 2011; Bousleiman *et al.*, 2014). Most of these studies found waking EEG slowing in Parkinson's disease, as measured by higher power in lower frequencies (delta and theta) and lower power in faster frequencies (alpha and beta). Very few prospective EEG studies have been conducted in Parkinson's disease; some findings suggest that higher relative power in lower frequencies (delta or theta) and downward spectral peak shift of alpha rhythms in posterior cortical regions predicts dementia development in Parkinson's disease (Klassen *et al.*, 2011; Caviness *et al.*, 2015).

In contrast to waking EEG, the connection between sleep EEG and Parkinson's disease dementia received little attention. Recently, our group found that lower sleep spindle density and amplitude in posterior cortical areas predicted dementia development in Parkinson's disease (Latreille *et al.*, 2015). These sleep spindle abnormalities in Parkinson's disease may reflect dysfunction in brain plastic mechanisms associated with learning and memory, possibly associated with both structural and functional cortical-subcortical alterations (i.e., thalamus, brainstem, posterior areas) (Jellinger *et al.*, 2012; Svenningsson *et al.*, 2012; Menke *et al.*, 2014).

The neurochemical basis of cognitive decline in Parkinson's disease is likely due to several mechanisms, including dopaminergic, cholinergic, and noradrenergic dysfunctions (Kehagia *et al.*, 2010; Gratwicke *et al.*, 2015). Recently, neuropathological evidence suggests that cholinergic degeneration may be especially key to early cognitive impairment in Parkinson's disease (Kehagia *et al.*, 2010; Gratwicke *et al.*, 2015). For instance, *in vivo* imaging studies found profound cortical cholinergic depletion in Parkinson's disease, with more widespread reductions in acetylcholinesterase activity in demented patients (Bohnen and Albin, 2011). Several studies have also found significant cholinergic depletion in both the basal forebrain and the brainstem in Parkinson's disease patients with cognitive impairment (Francis and Perry, 2007; Bohnen and Albin, 2011; Hall *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2015).

Compared to N-REM sleep, where cholinergic activity is nearly absent, both REM sleep and wakefulness are associated with high levels of acetylcholine release (Hobson and Pace-Schott, 2002; McCarley, 2007; Platt and Riedel, 2011). Moreover, REM sleep differs

from wakefulness in that its sustained activity is mainly cholinergic, with very little input from other neurotransmitter systems (i.e., noradrenaline, serotonin, and dopamine) (McCarley, 2007). Therefore, REM sleep is the ideal condition in which to investigate cholinergic transmission integrity. Only a few cross-sectional studies investigated REM sleep EEG activity in Parkinson's disease, showing slightly higher relative alpha power and lower beta power in Parkinson's disease patients compared to controls (Wetter *et al.*, 2001; Margis *et al.*, 2015). However, no study to date examined whether REM sleep EEG abnormalities are related to cognitive decline in Parkinson's disease.

This prospective study aimed to assess if baseline REM sleep EEG activity could predict dementia in Parkinson's disease. For comparison analysis, we also performed resting-state EEG power spectral analysis. Finally, given the potential association between sleep spindle activity and cognitive decline in Parkinson's disease (Latreille *et al.*, 2015), we examined if N-REM sleep EEG alterations, especially in the sigma-frequency band (~12-15 Hz), could also predict dementia in Parkinson's disease.

Materials and methods

Participants

Patients were recruited from the movement disorders clinics of the McGill University Health Centre and the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Montreal, Canada) as part of our ongoing longitudinal study on sleep and cognition in Parkinson's disease (Anang *et al.*, 2014; Fereshtehnejad *et al.*, 2015; Latreille *et al.*, 2015). A group of healthy participants recruited by word-of-mouth and through newspaper advertisements was included for baseline

comparisons. The hospital's ethical committee approved the study and all subjects gave written informed consent to participate. All participants underwent a complete neuropsychological assessment, a clinical and neurological exam, and one night of polysomnographic recording in the sleep laboratory at baseline. All patients had at least one follow-up visit at a minimum of 2 years after baseline examination.

All patients had a clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease, confirmed by a movement disorder specialist (R.B.P.). Exclusion criteria are described elsewhere (Latreille *et al.*, 2015). Briefly, participants were excluded if they had dementia at baseline; major psychiatric disorders; history of cerebrovascular disease, head injury, stroke; or abnormal EEG characteristics suggestive of epilepsy. During the study, Parkinson's disease patients took their usual medications at night (Table 1), whereas controls were free from any medication known to influence sleep. Disease and motor severity were assessed in Parkinson's disease patients using the Hoehn and Yahr scale and Part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) (Hoehn and Yahr, 1967; Fahn and Elton, 1987). The severity of depressive and anxiety symptoms was measured using the Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck *et al.*, 1961, 1988).

Procedures

Cognitive assessment

All participants underwent a neuropsychological assessment at baseline, and at follow-up examination, all Parkinson's disease patients were offered a comprehensive neuropsychological assessment. Cognitive status was determined by consensus between the

neurologist (R.B.P.) and neuropsychologist (J.F.G.). Dementia diagnosis was based on the proposed Movement Disorder Society Task Force Level II criteria, and defined as impairment in at least two cognitive domains on neuropsychological tests, along with evidence of significant impairment in daily functioning (Dubois *et al.*, 2007). MCI diagnosis was based on the following criteria: (i) subjective cognitive complaint reported by either the patient or caregivers or observed by the clinician; (ii) objective evidence of cognitive decline on neuropsychological assessment defined as at least two scores of 1.5 standard deviations below the standardized mean in a cognitive domain; (iii) the cognitive decline cannot significantly compromise activities of daily living; and (iv) no other medical or psychiatric conditions may explain the observed cognitive deficits (Litvan *et al.*, 2012). The Mini-Mental State Examination or the Montreal Cognitive Assessment was also completed when possible (Folstein *et al.*, 1975; Nasreddine *et al.*, 2005). If at follow-up patients were unable to be assessed in person due to severe disability or dementia, a telephone follow-up was performed with the patient and/or spouse, or cases were reviewed with the treating physician.

The neuropsychological assessment included five cognitive domains: executive functions, attention, language, verbal episodic memory and learning, and visuospatial abilities (see Latreille *et al.*, 2015 for details on neuropsychological variables, tests references, and normative data). Neuropsychological Z-scores were averaged for each domain to provide a composite score, as follows: (i) attention (Digit Span from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition, Trail Making Test Part A [time], Stroop Colour Word Test Part 3-2 [time and error]); (ii) executive functions (Trail Making Test Part B [time], semantic and phonetic verbal fluency, Stroop Colour Word Test Part 4-3 [time and error]); (iii) verbal

episodic memory and learning (Rey Auditory Verbal Learning Test [sum of trials 1 to 5, list B, immediate and delayed recalls, and recognition]); (iv) visuospatial abilities (copy of the Rey Complex Figure Test, Block Design from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition); (v) language (Boston Naming Test, Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition).

This patient cohort was involved in a previous study investigating sleep spindles and slow wave characteristics in Parkinson's disease (Latreille *et al.*, 2015). A total of 82 patients initially entered the longitudinal follow-up study. Fourteen patients (17%) were excluded: two refused re-assessment, eight had died, one was unreachable, and three had baseline EEG recordings that were unusable for analysis because of technical problems. Therefore, 68 Parkinson's disease patients and 44 healthy controls were included. Within the whole sample, 18 patients (26%) developed dementia (PDD) at follow-up and 50 patients (74%) remained dementia-free (PDnD).

Of the patients with Parkinson's disease, 41 underwent a complete neuropsychological assessment at the follow-up visit (seven with dementia; 34 dementia-free), 18 were assessed with validated cognitive screening tests (Montreal Cognitive Assessment and/or Mini-Mental State Examination; nine with dementia; nine dementia-free), and nine were assessed with telephone interview (two with dementia; seven dementia-free) by an expert neurologist (R.B.P.). Because some patients could not be assessed with cognitive tests at follow-up, we performed a secondary analysis only in the subgroup of patients who completed a cognitive assessment (PDD, $n = 16$; PDnD, $n = 43$).

Polysomnographic recording

The polysomnography montage included frontal (F3, F4), central (C3, C4), temporal (T3, T4, T5, T6), parietal (P3, P4), and occipital (O1, O2) EEG leads with linked ears reference at 10 k Ω resistance, a bilateral electro-oculogram, and chin electromyographic recordings. Respiration was monitored using a nasal canula or a nasal/oral thermistor with thoracic and abdominal strain gauges. Leg movements were recorded using surface electrodes on the left and right anterior tibialis muscles. Polysomnography was recorded with a Grass polygraph (amplifier gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz), and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using Harmonie software (Stellate Systems). N-REM sleep stages were visually scored on 30-s epochs according to the American Academy of Sleep Medicine criteria (American Academy of Sleep Medicine, 2005). REM sleep was scored in all subjects according to the Lapierre and Montplaisir method (Lapierre and Montplaisir, 1992; Montplaisir *et al.*, 2010). In Parkinson's disease patients, REM sleep behaviour disorder (RBD) was diagnosed according to standard clinical and polysomnographic criteria (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Montplaisir *et al.*, 2010). Wakefulness EEG was recorded for 10 min at least half an hour after waking the next morning and while participants were lying in bed with their eyes closed (wakefulness at rest). To avoid drowsiness, participants were asked to open their eyes at regular intervals. Polysomnography variables included sleep latency and efficiency, REM sleep efficiency, total sleep duration, and sleep stage duration.

Quantitative EEG analysis

All quantitative EEG analyses were performed on derivations F3, F4, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, and O2. Spectral analyses of N-REM sleep, REM sleep, and wakefulness

at rest were computed using Harmonie software (Stellate Systems). Fast Fourier Transformation (cosine tapering) on 2-s artefact-free sections yielded a spectral resolution of 0.5 Hz.

For N-REM sleep (stages N2 and N3), electromyographic artefacts were automatically and visually detected and then rejected before analysis. Epochs containing artefacts were considered missing data to preserve sleep continuity. Fifteen 2-s spectral epochs were averaged to preserve correspondence with the 30-s sleep scoring windows. Absolute spectral power in the delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), sigma (12–15 Hz), and beta (15–32 Hz) frequency ranges was averaged over the entire N-REM sleep period. For REM sleep and wake, EEG sections (minimum duration of 2 sec) free of eye movements or artefacts were visually selected for a total of 96 sec per state per subject. REM sleep sections were sampled from all REM periods. For wakefulness, the first 96-sec artefact-free sections were selected. Of note, REM sleep and wake frequency ranges were defined differently from those in the N-REM state, because sigma power (the frequency range of EEG spindles), was examined in N-REM sleep only. Therefore, for both REM sleep and wakefulness, absolute spectral power was computed for the following frequency bands: delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–13 Hz), and beta (13–32 Hz). The slowing ratio of slow-to-fast frequencies $[(\text{delta} + \text{theta})/(\text{alpha} + \text{beta})]$ was calculated for REM sleep and wakefulness EEG. The dominant occipital frequency was defined as the average peak alpha rhythm frequency (8–13 Hz) observed in spectra at O1 and O2 for each participant during wakefulness.

All participants could be included in the N-REM sleep EEG analysis. Seven patients with Parkinson's disease (PDD, $n = 4$; PDnD, $n = 3$) were excluded from REM sleep analysis either because they did not have an REM sleep period, or a 96-s artefact-free section. Wakefulness EEG was performed in 64 Parkinson's disease patients and 41 controls (wakefulness EEG recordings were not available or unusable due to significant artefacts in three PDD patients, one PDnD patient, and three controls).

Statistical analysis

One-way analyses of variance (ANOVAs), independent sample t-tests, or Pearson's Chi-square tests were performed at baseline to compare patients with Parkinson's disease who remained dementia-free (PDnD), patients with Parkinson's disease who developed dementia (PDD), and healthy subjects. Skewness and kurtosis were measured to determine normality, with acceptable values ranging from 1 to -1. Non-parametric equivalent tests (demographic and clinical data) or logarithmic transformations (absolute EEG spectral values) were used for variables that were not normally distributed. Preliminary ANOVAs with three groups and one repeated measure (two hemispheres: left–right) were performed on each derivation (F3, F4, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, and O2) to identify significant group–hemisphere interactions for all spectral frequency bands in each brain state (N-REM sleep, REM sleep, and wakefulness). No significant group–hemisphere interaction was found, so results for each hemisphere were averaged.

ANOVAs with group as a factor (three groups: PDD patients, PDnD patients, and controls) and one repeated measure (five derivations: frontal, central, temporal, parietal, and

occipital) were then computed for each dependant variable. Analyses of covariance (ANCOVAs) were performed to exclude potential confounds (i.e., disease-related variables, dopaminergic medication, depression, and anxiety). Variables showing significant group differences or relationships with EEG spectral measures were selected as co-variables and tested individually in each ANCOVA (see Supplementary material for detailed correlation results; because all co-variables provided similar results, we report F- and *p*-values using the BAI or BDI-II as a covariate for the ANCOVAs). *P* values were adjusted for sphericity with the Huynh-Feldt correction for repeated measures with more than two levels, but original degrees of freedom are reported. Mean comparison analyses were performed with Tukey's *post-hoc* test. Simple effect analyses were run to decompose significant interactions, and Tukey's *post-hoc* tests were performed to compare between-group differences. Supplementary analyses were also performed using a subgroup of age- and sex-matched controls to PDD patients, as well as in the subgroup of PDnD patients according to the presence or not of RBD and MCI, which are well-known risk factors for dementia development (Supplementary material).

For both Parkinson's disease groups, we performed Spearman correlations between cognitive composite scores (averaged Z scores) and EEG variables that were associated with dementia. Due to the large number of comparisons, we adjusted for the false discovery rate using the Benjamini–Hochberg procedure on *p*-values (Benjamini and Hochberg, 1995). Corrected *p*-thresholds ($p' < 0.05$) are reported. Of note, the language composite score was excluded from the analysis due to incomplete data. We then calculated receiver operator characteristic (ROC) curves to measure the sensitivity and specificity of EEG spectral

variables to predict dementia outcome in PDD and controls. The optimal cutoff value was defined as the highest score when combining sensitivity and specificity. Finally, we performed stepwise binary logistic regressions to assess whether the addition of EEG measures to the well-established cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease increases the probability of correctly identifying demented patients. Since previous reports suggest that visuospatial deficits are particularly associated with dementia risk in Parkinson's disease (Williams-Gray *et al.*, 2009; Kehagia *et al.*, 2010), the visuospatial composite score was selected as the first independent factor, then the EEG measures associated with dementia in our study were added to the model. Statistical significance was defined at $p < 0.05$.

Results

Demographic, clinical, and polysomnographic variables

Gender, education level, follow-up duration, disease duration, and severity of motor symptoms at baseline did not differ significantly between patients who developed dementia and those who did not. Compared to PDnD patients, PDD patients were older, had higher Hoehn and Yahr stage, were more likely to have concomitant RBD or MCI, and took higher levodopa doses at baseline visit. Both patient groups reported more severe depressive symptoms compared to controls. PDD patients also showed more severe anxiety symptoms compared to controls. For the PSG variables, PDD patients had less stage 2 sleep at baseline compared to controls, but not compared to PDnD.

Table 1. Baseline demographic, clinical, and polysomnographic characteristics

Characteristics	PDD <i>n</i> = 18 A	PDnD <i>n</i> = 50 B	Controls <i>n</i> = 44 C	<i>P</i> -value
Gender, % male	72	66	68	0.83
Age, y	70.2 ± 7.6	63.0 ± 8.5	64.8 ± 10.9	0.02; A>B
Education, y	14.4 ± 3.8	14.3 ± 4.1	14.3 ± 3.7	0.99
Follow-up duration, y ^a	4.6 ± 1.5	3.9 ± 1.8	-	0.15
Disease duration, y ^a	5.7 ± 4.5	4.1 ± 3.1	-	0.26
Hoehn & Yahr stage	2.8 ± 0.9	2.1 ± 0.8	-	0.007
UPDRS part III “on”	21.5 ± 12.5	22.8 ± 10.1	-	0.67
RBD, n (%)	16 (89)	20 (40)	-	0.0001
MCI, n (%)	16 (89)	21 (42)	-	0.001
Levodopa equivalent dosage, mg	645.6 ± 335.3	416.2 ± 319.2	-	0.01
Non-dopaminergic medication, % ^b	42	50	-	0.56
BDI-II score ^c	12.7 ± 9.4	9.6 ± 5.8	5.3 ± 5.6	<0.001; A>C, B>C
BAI score ^c	13.9 ± 11.2	9.5 ± 6.1	5.5 ± 6.2	0.002; A>C
Polysomnographic				
Sleep latency, min ^c	28.6 ± 36.0	16.0 ± 17.4	18.8 ± 22.0	0.46
Total sleep time, min	337.8 ± 133.0	357.3 ± 82.4	384.3 ± 63.1	0.11
Sleep efficiency, %	72.6 ± 20.7	77.2 ± 15.8	81.9 ± 11.4	0.08
REM sleep efficiency, %	84.8 ± 14.5	88.1 ± 12.8	83.2 ± 11.3	0.16
Stage 1, min ^c	34.9 ± 20.4	44.6 ± 30.4	43.4 ± 21.9	0.34
Stage 2, min	186.6 ± 80.2	222.7 ± 72.4	249.3 ± 54.1	0.004; A<C
Slow wave sleep, min ^c	45.0 ± 41.4	31.7 ± 34.7	23.6 ± 24.9	0.10
REM sleep, min ^c	71.3 ± 62.2	58.3 ± 30.0	68.0 ± 21.4	0.16

^aU Mann-Whitney test; ^bNondopaminergic medication included antiparkinsonians, acetylcholinesterase inhibitors, antidepressants, and benzodiazepines; ^cKruskal-Wallis ANOVA. Results are expressed as mean ± standard deviation.

Quantitative EEG analysis

REM sleep

Several correlations were found between clinical variables and REM sleep EEG measures (Supplementary material). ANCOVAs with the BAI as covariant showed significant interactions between groups and derivations for delta ($F(8,320) = 2.5$; $p = 0.03$) and theta ($F(8,320) = 2.3$; $p = 0.05$) frequency bands. As shown in Fig. 1A and 1B, PDD patients had at baseline higher delta power than controls (frontal, temporal, parietal, and occipital derivations) and PDnD patients (frontal, parietal, and occipital derivations). PDnD patients had higher delta power than controls in frontal, temporal, parietal, and occipital derivations. Higher theta power was also found in PDD patients compared to both PDnD patients and controls in all derivations. PDnD patients showed higher theta power than controls in temporal and parietal derivations. No significant differences were seen for REM sleep alpha or beta spectral power (Supplementary material and Supplementary Fig. 1A and 1B). For the REM sleep slowing ratio, ANCOVAs with the BDI-II as covariant showed significant interactions between groups and derivations ($F(8,368) = 8.8$; $p < 0.00001$). PDD patients had a higher ratio of slow-to-fast frequencies compared to PDnD patients and controls in all derivations, but this effect was more prominent in parietal and occipital derivations (Fig. 1C).

In Parkinson's disease, significant negative correlations were found between visuospatial composite scores and REM sleep EEG slowing in temporal and occipital derivations ($r_s = -.36$ and $r_s = -.35$, respectively; $p' = 0.04$), indicating that higher slow-to-fast frequencies ratios in posterior regions were associated with poorer performance on

visuospatial tests. No significant correlations were found between cognitive and REM sleep EEG data in controls.

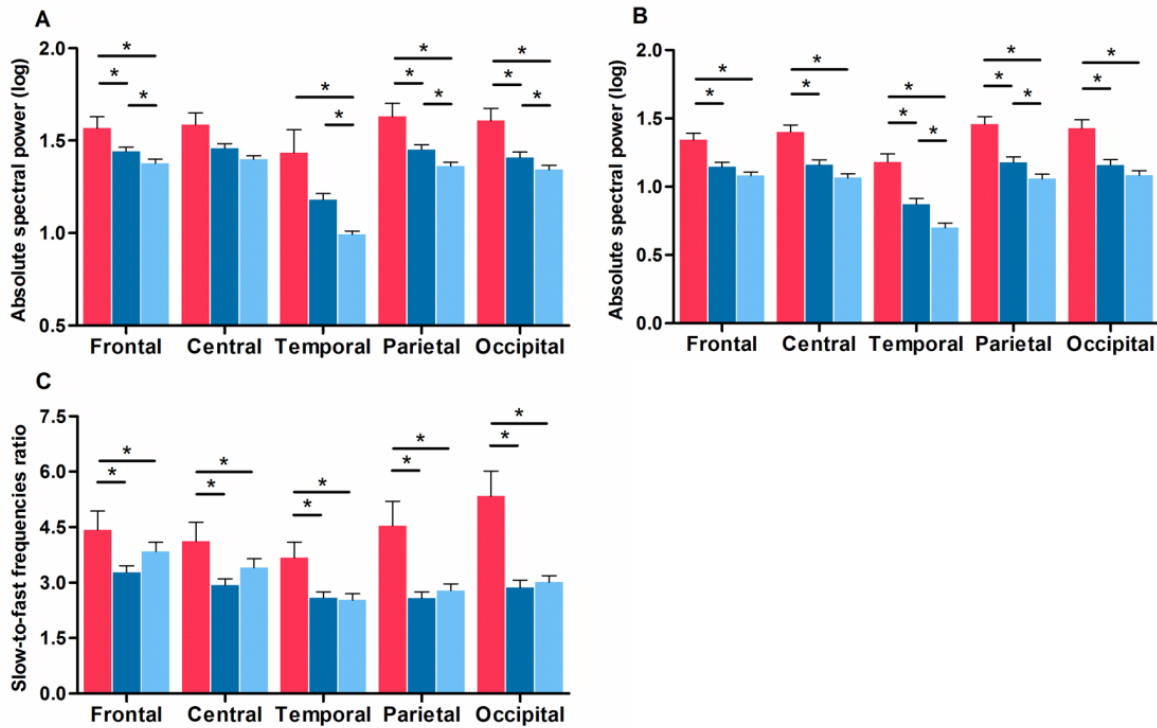


Figure 1. PDD patients showed higher REM sleep EEG slowing. Absolute spectral power in the delta (A) and theta (B) frequency bands, and slow-to-fast frequencies ratio (C) for each derivation in PDD patients (red), PDnD patients (dark blue), and controls (light blue). *Post-hoc* analyses: * $P < 0.05$. Results are expressed as mean (\pm standard error of the mean).

Wakefulness

Significant correlations were found between clinical variables and wakefulness EEG measures (Supplementary material). ANCOVAs with the BAI as covariant showed significant interactions between groups and derivations for the delta band only ($F(8,356) = 2.1$; $p = 0.05$). PDD patients had higher delta power compared to PDnD patients and controls in all derivations (Fig. 2A). PDnD patients also showed higher delta power than controls in all

derivations. No significant differences were seen for wake theta, alpha, or beta spectral power (Supplementary material and Supplementary Fig. 1C-E). For the wakefulness slowing ratio, the ANOVAs showed significant interactions between groups and derivations ($F(8,408) = 5.4$; $p = 0.0005$). As shown in Fig. 2B, PDD patients had a higher ratio of slow-to-fast frequencies compared to PDnD patients and controls in all derivations, but this effect was more prominent in parietal and occipital derivations. A significant group effect was found for the dominant occipital frequency ($F(2,102) = 7.7$; $p = 0.0008$). PDD patients had lower occipital alpha peak frequency than both PDnD patients and controls (8.1 ± 1.0 ; 8.9 ± 1.1 ; 9.3 ± 1.1 , respectively; Fig. 2C). By contrast, no significant correlations were found between wake EEG variables and baseline cognitive composite scores in Parkinson's disease patients or controls.

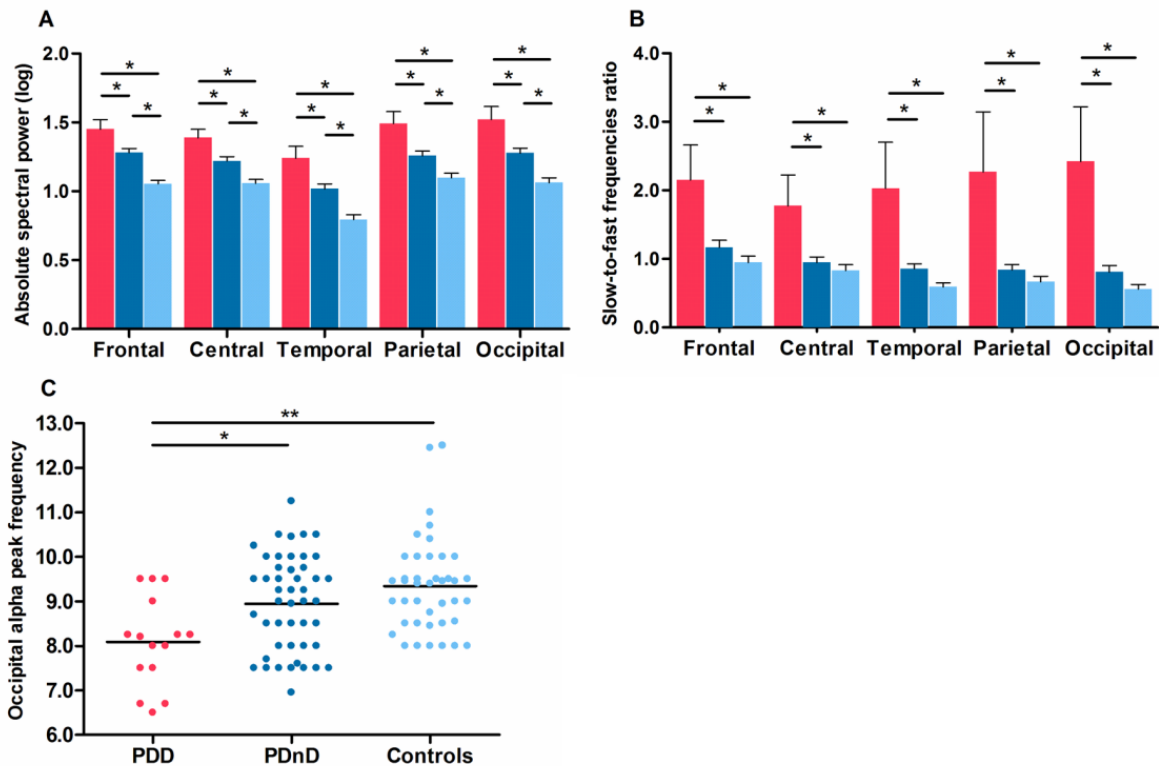


Figure 2. PDD patients showed higher wake EEG slowing, paralleled by a lower occipital alpha peak frequency. (A) Delta absolute spectral power and slow-to-fast frequencies ratio (B) for each derivation in PDD patients (red), PDnD patients (dark blue), and controls (light blue). *Post-hoc* analyses: $*P < 0.05$. Results are

expressed as mean (\pm standard error of the mean). (C) Scatter plot distribution of all subjects showing lower mean alpha peak frequency at occipital electrodes (black reference line at the mean of data), $*P < 0.05$; $**P < 0.001$.

N-REM sleep

Correlations between clinical and N-REM sleep EEG variables are described in the Supplementary material. ANCOVAs with BAI as covariant showed significant interactions between groups and derivations for the sigma ($F(8,352) = 3.5$; $p = 0.004$) frequency band only. PDD patients showed lower sigma power in parietal derivations compared to PDnD patients and controls (Fig. 3). No significant differences were found for N-REM sleep delta, theta, alpha, or beta spectral power (Supplementary material and Supplementary Fig. 1F-I). No significant correlations were found between N-REM sleep EEG variables and cognitive composite scores in Parkinson's disease patients or controls.

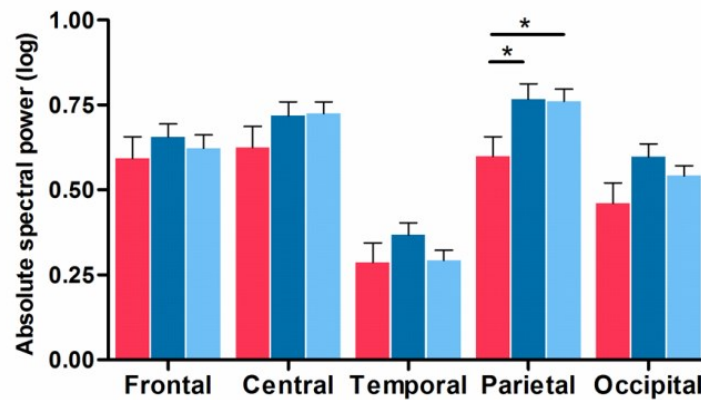


Figure 3. PDD patients showed lower N-REM sleep EEG sigma power. Absolute spectral power in the sigma frequency band for each derivation in PDD patients (red), PDnD patients (dark blue), and controls (light blue). *Post-hoc* analyses: $*P < 0.05$. Results are expressed as mean (\pm standard error of the mean).

We performed a secondary sensitivity analysis restricting to patients with Parkinson's disease who completed a cognitive assessment at follow-up. We found similar results for REM sleep, wakefulness, and N-REM sleep spectral variables.

ROC curve analysis

ROC curve optimal cut-off values for all significant REM sleep, wakefulness, and N-REM sleep spectral variables for PDD patients and control subjects are presented in Table 2. The variables that had the highest combined sensitivity and specificity to identify patients who would develop dementia were the REM sleep slowing ratios in temporal and occipital areas, the wakefulness slowing ratio in temporal regions, and the dominant occipital frequency.

Table 2. ROC curves data in PDD patients and controls

Spectral measures	Cut-off value	Sensitivity, %	Specificity, %	AUC
REM sleep^a				
Slow-to-fast ratio: Frontal	3.33	64	48	0.58 (ns)
Slow-to-fast ratio: Central	2.83	64	50	0.61 (ns)
Slow-to-fast ratio: Temporal	2.33	86	61	0.78
Slow-to-fast ratio: Parietal	2.99	71	71	0.77
Slow-to-fast ratio: Occipital	3.73	71	82	0.82
Wake^b				
Slow-to-fast ratio: Frontal	1.15	73	71	0.75
Slow-to-fast ratio: Central	0.83	73	66	0.74
Slow-to-fast ratio: Temporal	0.80	80	76	0.81
Slow-to-fast ratio: Parietal	0.68	73	61	0.78
Slow-to-fast ratio: Occipital	0.78	73	71	0.81
DOF	8.35	73	83	0.79
N-REM sleep				
Sigma power: Parietal	4.53	67	68	0.70

^aPDD, n=14; ^bPDD, n=15, Controls, n=41. AUC = area under the curve; ns = non-significant; DOF = dominant occipital frequency.

Logistic regression analysis

Using stepwise logistic regression to control for visuospatial composite score, we found that occipital wake EEG slowing (odds ratio [OR] = 40.73; 95% confidence interval [CI]: 1.75–949.95, $p = 0.02$) and dominant occipital frequency (OR = 3.95; CI: 1.07–14.71, $p = 0.04$) predicted significantly dementia outcome in Parkinson's disease. The addition of the

REM sleep slowing ratio and N-REM sleep sigma power did not independently contribute significantly to dementia prediction.

Discussion

In this prospective study, we showed that REM sleep EEG abnormalities can predict development to dementia in Parkinson's disease. More specifically, we found marked REM sleep EEG slowing in Parkinson's disease patients who later developed dementia, characterized by a higher slowing ratio and higher delta and theta spectral power. Slowing of REM sleep EEG activity was more prominent in posterior cortical areas, and was highly associated with poor visuospatial performance. ROC curve analysis showed that temporal and occipital REM sleep slowing ratios can be classified as "good" predictors of dementia in Parkinson's disease. These results suggest that REM sleep EEG slowing provide a new potential early marker of dementia in Parkinson's disease. We also found specific N-REM sleep and waking EEG abnormalities in Parkinson's disease patients who had developed dementia at follow-up.

The cholinergic system is a key regulator of REM sleep. Whereas both REM sleep and wakefulness are associated with high acetylcholine release, REM sleep activity is primarily cholinergic, with very low inputs from other neurotransmitter systems (Hobson and Pace-Schott, 2002; McCarley, 2007; Platt and Riedel, 2011). Cholinergic deficits appear to be a key component of early cognitive impairment in Parkinson's disease (Kehagia *et al.*, 2010; Bohnen and Albin, 2011; Svenningsson *et al.*, 2012; Gratwicke *et al.*, 2015); the basal forebrain, the pedunculopontine nucleus, and the laterodorsal tegmental nucleus show

significant cholinergic degeneration in Parkinson's disease, especially in patients who have cognitive deficits (Francis and Perry, 2007; Bohnen and Albin, 2011; Hall *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2015). Our finding that REM sleep EEG slowing predicts Parkinson's disease dementia strongly highlights the critical role of cholinergic degeneration in the early development of cognitive impairment in Parkinson's disease. Future studies should therefore investigate the influence of cholinergic activity on REM sleep EEG slowing and cognitive performance in Parkinson's disease through a pharmacological intervention (i.e. cholinesterase inhibitors).

We found a strong relationship between REM sleep EEG slowing in posterior areas and poor visuospatial performance in Parkinson's disease. It has been proposed that deficits in visuospatial abilities, which are supported mainly by posterior cortical regions, predict dementia outcome in Parkinson's disease (Williams-Gray *et al.*, 2009; Kehagia *et al.*, 2010). In our cohort of patients with Parkinson's disease, we also found that baseline visuospatial ability predicted dementia (see Latreille *et al.*, 2015). These factors were difficult to disentangle; the addition of the REM sleep slowing ratio to the visuospatial measures in the stepwise logistic regression model did not further improve dementia prediction, perhaps because they were correlated (i.e. collinear). Taken as a whole, our results suggest that a more posterior EEG slowing pattern during REM sleep could be a prodromal marker of dementia in Parkinson's disease, reflecting early cortical alterations. This hypothesis is also supported by the results in patients with Parkinson's disease who remained dementia-free at follow-up: compared to controls, they still demonstrated higher REM sleep delta and theta power, particularly in temporo-parietal derivations. Moreover, when subdividing our PDnD patients according to the presence of RBD or MCI, which are well-known clinical risk factors for

Parkinson's disease dementia (Anang *et al.*, 2014; Fereshtehnejad *et al.*, 2015), we found that patients with RBD and MCI had a higher REM sleep slowing ratio than those without. Because most patients with Parkinson's disease develop dementia over time (Hely *et al.*, 2008), slowing of REM sleep EEG activity may therefore be a very early marker of cognitive decline in Parkinson's disease. Prospective studies with longer follow-up duration would confirm the sensitivity of these potential early prodromal markers of cognitive decline in Parkinson's disease.

We also found that parietal sigma EEG abnormalities during N-REM sleep predicted dementia development in Parkinson's disease. These results concur with our previous findings of reduced sleep spindle density and lower amplitude in posterior areas in these patients (Latreille *et al.*, 2015). Except for one study (Margis *et al.*, 2015), our results are also in line with other cross-sectional studies that investigated sleep spindles in nondemented patients with Parkinson's disease (Christensen *et al.*, 2014, 2015). Our findings provide further support for the hypothesis of a disrupted thalamo-cortical loop function in Parkinson's disease, which prevents normal learning and memory consolidation processes (Fogel *et al.*, 2011). These sleep-related learning mechanisms could also be altered by structural and functional cortical alterations (i.e., thalamus, brainstem, posterior areas), as discussed in Latreille *et al.*, 2015.

Our wake EEG results are also in line with two longitudinal studies showing that higher wake delta activity and alpha slowing in posterior cortical regions were associated with dementia development in Parkinson's disease (Klassen *et al.*, 2011; Caviness *et al.*, 2015). Moreover, we found that the use of an EEG slowing ratio (slow-to-fast frequencies) during

wakefulness could accurately identify Parkinson's disease dementia. Logistic regression analysis showed that, when controlling for visuospatial abilities, the occipital wake slowing ratio and the dominant occipital frequency were significant predictors of dementia outcome in Parkinson's disease. In contrast to Klassen and colleagues (2011), who reported that below-median relative theta power predicted dementia in Parkinson's disease, our analyses showed no significant differences in theta power during wakefulness when controlling for confounding factors in the statistical model (anxiety symptoms and levodopa dose correlated with higher theta power). Further studies with larger groups of patients would be needed to clarify that issue. An important inclusion in the present study was a group of healthy controls, which enabled the identification of wake delta power as a potential new very early marker of dementia in Parkinson's disease. Indeed, compared to controls, PDnD patients had higher wake delta power in all cortical derivations. From a physiological standpoint, many monoaminergic chemical systems, including dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic pathways, might contribute to wakefulness EEG alterations in Parkinson's disease. Because the cholinergic system is also involved in wakefulness rhythms, impaired cholinergic transmission might as well cause resting-state EEG slowing in Parkinson's disease.

The main strengths of this study are its longitudinal design as well as the investigation of EEG activity across all states of consciousness in a well-characterized Parkinson's disease cohort (Anang *et al.*, 2014; Fereshtehnejad *et al.*, 2015; Latreille *et al.*, 2015). Moreover, our EEG findings do not appear to be explained primarily by clinical confounds, because we controlled for multiple clinical variables, including mood symptoms, disease-related measures, and medication intake. However, some limitations of this study should be noted. Not all

patients with Parkinson's disease underwent a formal cognitive assessment at the follow-up visit, and some patients were reviewed with the family and treating physician. This was largely due to the severe and progressive nature of Parkinson's disease: most of these patients were unable to participate in the follow-up due to severe disability or institutionalization. Nevertheless, we performed supplementary analyses in a subgroup of patients who underwent a cognitive assessment at follow-up, and similar results were found. The small sample size in our study precluded certain statistical analyses and subgroup analyses. Future studies with larger sample sizes should investigate whether these EEG markers in Parkinson's disease can predict specific cognitive deficits in the long term. Also, because EEG methods provide relatively poor spatial resolution, topographical EEG changes should be interpreted with caution. Future studies using high-density EEG and magnetoencephalography could help detect the sources of EEG alterations. Finally, it is possible that changes in body temperature and skin conductance related to autonomic dysfunction in Parkinson's disease may have altered the electrode impedance. If so, this could have resulted in more baseline sways and drifts, thereby increasing the delta frequency band power. However, in our study, we carefully excluded EEG sections that contained electrode artefacts. In addition, before Fast Fourier Transformation processing, the mean signal was removed to eliminate baseline drift. Moreover, because sweating oscillations have a lower frequency range than our analysed delta band (0.5–4 Hz), we are confident that these could not account for the higher delta power in patients with Parkinson's disease.

In conclusion, our results show that REM sleep EEG abnormalities occur early in Parkinson's disease, and are associated with future dementia development. Therefore, REM

sleep EEG slowing is a promising prodromal marker of cognitive decline in Parkinson's disease. These findings shed light on the possible mechanisms underlying the relationships between REM sleep activity and cognitive impairment in Parkinson's disease, notably the involvement of the cholinergic system. These mechanisms should be further explored in future neuroimaging studies.

Funding

This study was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (J.-F. Gagnon, R.B. Postuma, J. Carrier) and the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (J.-F. Gagnon, R.B. Postuma, J. Carrier). V. Latreille and J. Rodrigues-Brazète were supported by a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research. J.-F. Gagnon also holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

References

American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, *et al.* Predictors of dementia in Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83: 1253-60.

Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, *et al.* Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122: 2355-64.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893-7.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4: 561-71.

Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1995; 57: 289–300.

Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research* 2011; 221: 564-73.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanko LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, *et al.* Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease : An in vivo positron emission tomography study. *Archives of Neurology* 2003; 60: 1745-48.

Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, Taylor JP, Franciotti R, Parnetti L, *et al.* Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging* 2015; 36: 434-45.

Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008; 131: 690-705.

Bousleiman H, Zimmermann R, Ahmed S, Hardmeier M, Hatz F, Schindler C, *et al.* Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014; 1: 884-90.

Brayet P, Petit D, Frauscher B, Gagnon JF, Gosselin N, Gagnon K, *et al.* Quantitative EEG of rapid-eye-movement sleep: a marker of amnesic mild cognitive impairment. *Clinical EEG and Neuroscience* 2015.

Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley ED, Samanta J, Mahant P, *et al.* Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13: 348-54.

Caviness JN, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Driver-Dunckley ED, Sabbagh MN, *et al.* Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 2015; 5: 117-24.

Christensen JA, Kempfner J, Zoetmulder M, Leonthin HL, Arvastson L, Christensen SR, *et al.* Decreased sleep spindle density in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2014; 125: 512-9.

Christensen JA, Nokolic M, Warby SC, Koch H, Zoetmulder M, Frandsen R, *et al.* Sleep spindle alterations in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience* 2015; 9: 233.

Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, *et al.* Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Movement Disorders* 2007; 22: 2314-24.

Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent development in Parkinson's disease*, Vol 2. Florham Park NJ; 1987. p. 153-63.

Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JN, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurology* 2015; 72: 863-73.

Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2011; 35: 1154-65.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189-98.

Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and Dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders* 2007; 22: 351-7.

Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain* 2015; 138: 1454-76.

Hall H, Reyes S, Landeck N, Bye C, Leanza G, Double K, *et al.* Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* 2014; 137(Pt 9): 2491-508.

Han CX, Wang J, Yi GS, Che YQ. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cognitive Neurodynamics* 2013; 7: 351-9.

Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008; 23: 837-44.

Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1987; 84: 5976-80.

Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep : neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 679-93.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease : evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders* 2012; 27: 8-30.

Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2010; 9: 1200-13.

Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VGH, Sabbagh MN, *et al.* Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 1-7.

Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992; 42: 1371-4.

Latreille V, Carrier J, Lafortune M, Postuma RB, Bertrand JA, Panisset M, *et al.* Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of Aging* 2015; 36: 1083-90.

Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Peterson RC, *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 2012; 27:349-56.

Liu AK, Chang RC, Pearce RK, Gentleman SM. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 2015; 129: 527-40.

Luckhaus C, Grass-Kapanke, Blaeser I, Ihl R, Supprian T, Winterer G, *et al.* Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): Results of a 1-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; 23: 1148-55.

Margis R, Schönwald SV, Carvalho DZ, Gerhardt GJ, Rieder CR. NREM sleep alpha and sigma activity in Parkinson's disease: evidence for conflicting electrophysiological activity? *Clinical Neurophysiology* 2015; 126: 951-8.

McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine* 2007; 8: 302-30.

Menke RA, Szewczyk-Krolkowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, *et al.* Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 1681-90.

Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, *et al.* Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders* 2010; 25: 2044-51.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53: 695-9.

Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Montplaisir J. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 1993; 14: 141-5.

Platt B, Riedel G. The cholinergic system, EEG and sleep. *Behavioural Brain Research* 2011; 221: 499-504.

Poil SS, de Haan W, Van der Flier W, Mansvelder HD, Scheltens P, Linkenkaer-Hansen K. Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2013; 5: 1-12.

Rauchs G, Schabus M, Parapatics S, Bertran F, Clochon P, Hot P, *et al.* Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport* 2008; 19: 1159-62.

Rye, DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757-88.

Schlede N, Zimmermann R, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hardmeier M, Hatz F, *et al.* Clinical EEG in cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 310: 75-8.

Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, *et al.* Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2008; 25: 361-6.

Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi R. Neuronal activities in Brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *The Journal of Neuroscience* 1990; 10: 2541-59.

Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease : diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurology* 2012; 11: 697-707.

Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, Weintraub S, Mesulam MM, Zee PC, *et al.* Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2012; 18: 490-500.

Wetter TC, Brunner H, Högl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001; 15: 928-33.

Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, *et al.* The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-69.

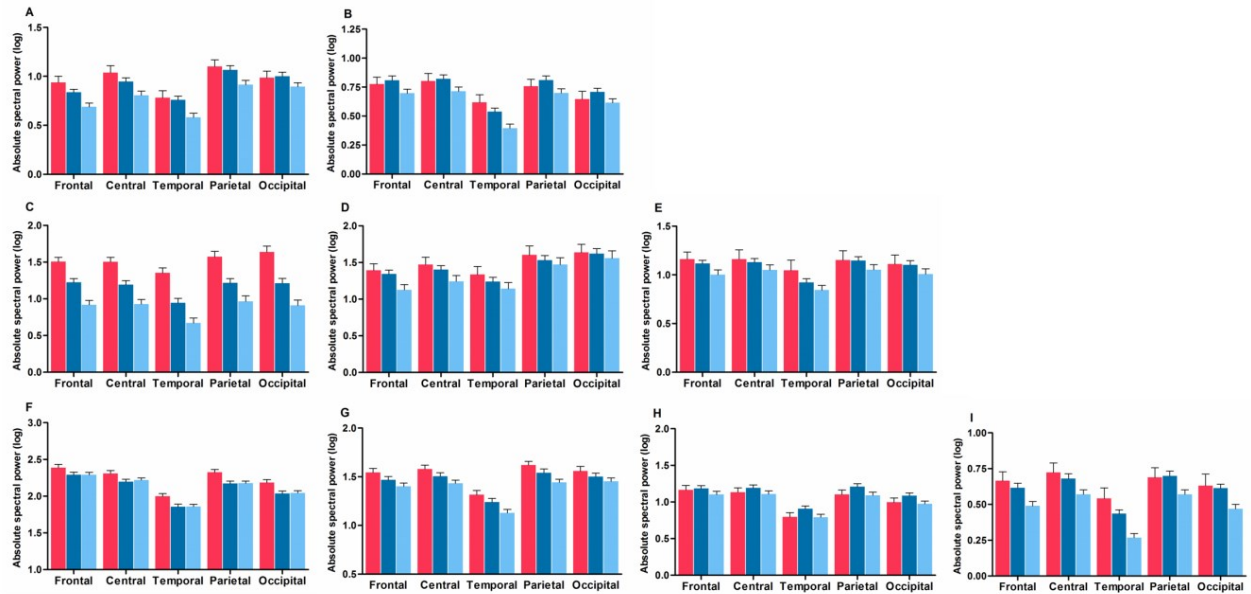
Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease

Véronique Latreille^{1,2}, Julie Carrier^{1,2*}, Benjamin Gaudet-Fex^{1,2}, Jessica Rodrigues-Brazète^{1,2},
Michel Panisset³, Sylvain Chouinard³, Ronald B. Postuma^{1,4}, Jean-François Gagnon^{1,5*}

¹Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ³Unité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ⁵Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

Supplementary material

Supplementary material 1



Supplementary Figure 1. EEG absolute spectral parameters showing no significant differences across groups and derivations. *First row:* REM sleep alpha (A) and beta (B) power in PDD patients (red), PDnD patients (dark blue), and controls (light blue). *Second row:* Wakefulness theta (C), alpha (D), and beta (E) power. *Third row:* N-REM sleep delta (F), theta (G), alpha (H), and beta (I) power. Results are expressed as mean (\pm standard error of the mean).

Supplementary material 2. Confounding factor analysis.

For all participants, correlations were performed between demographic and clinical variables and spectral EEG measures across all three conscious states: N-REM sleep, REM sleep, and wakefulness. These analyses were also performed on the disease-related measures for the two groups of Parkinson's disease patients.

1) REM sleep

Significant positive correlations were found between the Beck Anxiety Inventory (BAI) and delta (temporal, parietal, and occipital; $r_s > 0.24$, $p < 0.03$), theta (temporal, parietal, and

occipital; $r_s > 0.25$, $p < 0.02$), alpha (all derivations; $r_s > 0.24$, $p < 0.03$), and beta (central, temporal, parietal, and occipital; $r_s > 0.23$, $p < 0.04$) bands. Significant positive correlations were found between the Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II) and theta (temporal and occipital; $r_s > 0.20$, $p < 0.05$), alpha (all derivations; $r_s > 0.21$, $p < 0.04$), and beta power (all derivations; $r_s > 0.22$, $p < 0.03$). A significant positive correlation was found between age and beta power in temporal areas ($r_s = 0.22$, $p = 0.02$). Significant negative correlations were also found between the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) and theta (frontal, central, and occipital; $r_s > -0.26$, $p < 0.05$), alpha (all derivations; $r_s > -0.29$, $p < 0.02$), and beta (central and occipital; $r_s > -0.26$, $p < 0.04$) power. Moreover, the REM sleep slowing ratio correlated negatively with the BDI-II (frontal; $r_s = -0.23$, $p = 0.02$). Higher disease stage (Hoehn & Yahr) was also associated with higher temporal slowing ($r_s = 0.26$, $p = 0.04$), and higher Levodopa intake was associated with higher parietal and occipital slowing ($r_s > 0.32$, $p < 0.01$).

2) Wakefulness

Significant positive correlations were found between the BAI and delta (all derivations; $r_s > 0.26$, $p < 0.004$), theta (frontal, temporal, parietal, and occipital; $r_s > 0.22$, $p < 0.04$), alpha (frontal, central, temporal, and parietal; $r_s > 0.23$, $p < 0.03$), and beta (all derivations; $r_s > 0.21$, $p < 0.04$) power. Significant positive correlations were also found between the BDI-II and delta (all derivations; $r_s > 0.22$, $p < 0.03$) and alpha (frontal; $r_s = 0.20$, $p = 0.05$) power, signifying that. Moreover, significant negative correlations were found between the UPDRS-III and delta (parietal; $r_s = -0.27$, $p = 0.03$), alpha (all derivations; $r_s > -0.26$,

$p < 0.04$), and beta (central and occipital; $r_s > -0.27$, $p = 0.03$) power. Higher levodopa intake was also associated with higher theta power in temporal areas ($r_s = 0.27$, $p = 0.03$).

3) N-REM sleep

Significant positive correlations were found between the BAI and delta (temporal, parietal, and occipital; $r_s > 0.24$, $p < 0.02$), theta (temporal, parietal, and occipital; $r_s > 0.23$, $p < 0.03$), alpha (frontal, occipital; $r_s > 0.21$, $p < 0.05$), sigma (temporal, occipital; $r_s > 0.21$, $p < 0.05$), and beta (temporal, occipital; $r_s > 0.23$, $p < 0.02$) power. Significant positive correlations were also found between the BDI-II and delta (all derivations; $r_s > 0.20$, $p < 0.05$), theta (temporal; $r_s = 0.20$, $p = 0.04$), and beta (all derivations; $r_s > 0.22$, $p < 0.02$) power. A significant negative correlation was found between age and sigma power in frontal regions ($r_s = -0.23$, $p = 0.01$).

Supplementary material 3. EEG analysis in PDD patients and matched controls.

In secondary analyses using a subgroup of 18 age- and sex-matched controls (age, mean 70.6 ± 7.9 years; 13 men), ANCOVAs using the BAI as covariant revealed significant interactions between groups (PDD and controls) and derivations for the REM sleep slowing ratio ($F(4,100) = 5.0$; $p = 0.003$) and N-REM sleep sigma power ($F(4,120) = 4.9$; $p = 0.006$). Compared to matched controls, PDD patients had higher REM sleep slowing ratio in temporal, parietal, and occipital derivations ($p < 0.04$), as well as lower sigma power in parietal derivations ($p = 0.04$). Significant group effects were also found for the dominant occipital frequency, with lower peaks for PDD patients (8.1 ± 1.0) compared to controls (9.1 ± 1.1 ;

$p < 0.01$). The group–derivation interaction for the wake slowing ratio showed only a trend ($p = 0.08$).

Supplementary material 4. EEG measures in the subgroup of nondemented patients.

In the subgroup of patients who remained dementia-free (PDnD, $n = 50$), supplementary ANOVAs were performed to determine whether EEG alterations were associated with the presence of RBD or MCI, which are well-known clinical risk factors of dementia in Parkinson’s disease.

1) REM sleep slowing ratio

The REM sleep analysis was conducted in 17 PDnD patients with RBD (29 patients without RBD), and 19 PDnD patients with MCI (27 patients without MCI). The interactions between groups and derivations were not significant, but group effects were found on the REM sleep slowing ratio for patients with RBD ($F(1,44) = 12.7$; $p < 0.001$) and MCI ($F(1,44) = 4.3$; $p = 0.04$). Higher slowing ratios were found in PDnD patients with RBD (4.1 ± 1.3) and MCI (3.8 ± 1.4) compared to PDnD patients without RBD (2.8 ± 1.0) or MCI (2.9 ± 1.0).

2) Wakefulness slowing ratio

No significant between-group differences were found for the wake slowing ratio in PDnD patients with ($n = 20$) or without RBD ($n = 29$), or in PDnD patients with ($n = 21$) or without MCI ($n = 28$).

3) N-REM sleep sigma absolute power

The N-REM sleep analysis included 20 PDnD patients with RBD (30 patients without RBD) and 21 PDnD patients with MCI (29 patients without MCI). The interactions between groups and derivations were not significant, but group effects were found for N-REM sleep sigma power in patients with RBD ($F(1,48) = 7.2$; $p = 0.01$) and MCI ($F(1,48) = 6.3$; $p = 0.02$). Sigma power was lower in PDnD patients with RBD (0.5 ± 0.3) and with MCI (0.6 ± 0.3) compared to PDnD patients without RBD (0.7 ± 0.2) or MCI (0.7 ± 0.2).

Chapitre III : Discussion générale

1. Résumé et interprétation générale des résultats

L'objectif général de la thèse était d'identifier de nouveaux marqueurs EEG en sommeil de la progression vers la démence chez des patients atteints de la MP. Deux études ont découlé de ce projet de recherche longitudinal.

La première étude suggère que les FS constituent un marqueur EEG d'un futur déclin cognitif chez les patients avec la MP. En effet, la diminution de la densité, de l'amplitude et de la fréquence des FS, et ce, particulièrement dans les dérivations postérieures, est associée au développement d'une démence chez les patients avec la MP (en moyenne 4,5 ans après l'évaluation initiale). Par ailleurs, la diminution de l'amplitude des FS dans les régions corticales pariétale et occipitale est associée à de moins bonnes performances aux épreuves évaluant les habiletés visuospatiales chez les patients qui ont développé une démence lors du suivi (ci-après dénommés « MP-démence »). Cependant, et contrairement à nos hypothèses, les caractéristiques des OL ne sont pas associées au développement de la démence chez notre cohorte de patients avec la MP. Seule l'amplitude des OL est réduite chez les deux groupes de patients avec la MP comparativement aux sujets contrôles. Enfin, ces résultats suggèrent que des perturbations précoces et spécifiques aux FS sont associées au développement éventuel d'une démence dans la MP.

La deuxième étude montre pour la première fois que des anomalies de l'EEG en SP peuvent identifier adéquatement les patients avec la MP qui développeront une démence quelques années plus tard. En effet, les patients MP-démence présentent, lors de l'évaluation initiale, un ralentissement plus marqué de l'EEG en SP, caractérisé par un plus grand ratio des

basses fréquences sur les hautes fréquences, ainsi que par une plus grande puissance spectrale dans les bandes individuelles delta et thêta. Ce ralentissement de l'EEG en SP est davantage marqué dans les régions corticales temporale, pariétale et occipitale. Par ailleurs, chez les deux groupes de patients avec la MP, un plus grand ratio de ralentissement en SP dans les régions temporo-occipitales est associé à de moins bonnes performances aux tâches visuospatiales. Conjointement à l'analyse spectrale du SP, des analyses du SL et de l'éveil ont été réalisées, non seulement afin de corroborer les résultats de la première étude de la thèse (FS et activité sigma) et ceux des études antérieures (EEG à l'état d'éveil), mais également afin d'obtenir une perspective globale du fonctionnement EEG à travers trois états de conscience dans la MP. À cet effet, nos résultats confirment la présence d'anomalies des FS chez les patients MP-démence; ceux-ci présentaient une diminution de la puissance spectrale sigma dans les régions pariétales comparativement aux patients qui n'ont pas développé de démence (ci-après dénommés « MP-sans démence ») et aux contrôles. Rappelons que la bande sigma est reconnue comme reflétant l'activité spectrale de l'EEG dans la bande de fréquences des FS. Également, de manière similaire aux résultats de la première étude, la puissance spectrale delta en SL, qui reflète l'activité EEG dans la bande de fréquences des OL, ne semble pas associée au développement de la démence dans la MP. En SL, les anomalies spectrales de l'EEG confirment la spécificité de l'activité des FS comme marqueur du déclin cognitif dans la MP.

Enfin, les résultats de la deuxième étude de la thèse confirment également les travaux antérieurs ayant démontré qu'un ralentissement de l'EEG à l'état d'éveil au repos, caractérisé par une augmentation des basses fréquences delta et thêta, peut prédire le développement

d'une démence quelques années plus tard chez les patients avec la MP (Caviness et al., 2015; Klassen et al., 2011). De plus, nous montrons que le calcul du ratio des basses fréquences sur les hautes fréquences peut aussi être utilisé comme marqueur EEG à l'éveil afin d'identifier les patients avec la MP à risque de démence. Finalement, nous corroborons également les résultats de l'étude de Klassen et collègues (2011), qui montrait que le ralentissement du pic alpha occipital chez les patients avec la MP était associé à un plus grand risque de conversion vers la démence.

Sensibilité et spécificité des marqueurs EEG. L'utilisation de courbes ROC (de l'anglais « *receiver operating characteristic* »), nous a permis d'évaluer le potentiel diagnostique des marqueurs EEG pour identifier les patients avec la MP qui vont développer une démence quelques années plus tard. Dans la première étude de la thèse, les courbes ROC ont révélé que la densité des FS dans les régions corticales occipitales, de même que l'amplitude des FS dans les régions pariétales, présentaient une bonne sensibilité (78 % et 83 %, respectivement) et une spécificité acceptable (64 % et 60 %, respectivement) pour identifier les patients MP-démence. À titre d'exemple, pour ces deux variables, les aires sous la courbe associées étaient de 0,79 et de 0,73, indiquant que dans 79 % et 73 % des cas, le patient avec la MP qui développera une démence aura, lors de l'évaluation initiale, un résultat inférieur à 2,3 (valeur seuil de la densité des FS, en occipital) et à 22,6 (valeur seuil de l'amplitude des FS, en pariétal) comparativement à un sujet âgé en santé. Dans le deuxième article de la thèse, les courbes ROC ont révélé que les ratios de ralentissement durant le SP (régions temporales et occipitales) et l'éveil (régions temporales), ainsi que le ralentissement de la fréquence dominante occipitale alpha, présentaient globalement une bonne sensibilité (71

– 86 %) et spécificité (61 – 83 %) pour identifier les patients MP-démence. De manière similaire aux résultats des FS, les aires sous la courbe de ces marqueurs EEG étaient élevées, variant entre 0,78 et 0,81. En SL, la puissance spectrale sigma dans les régions pariétales pouvait également significativement identifier les patients MP-démence. Cependant, les valeurs de sensibilité et de spécificité (67 % et 68 %, respectivement), de même que l'aire sous la courbe associée (0,70), étaient plus faibles que celles obtenues pour les marqueurs EEG en SP et à l'éveil.

En somme, les résultats des courbes ROC permettent de dégager un profil d'atteintes EEG qui peuvent servir de marqueurs potentiels du développement de la démence dans la MP. Bien que ceux-ci doivent être confirmés par d'autres études, notamment sur de plus grands échantillons de patients avec la MP, ces marqueurs EEG pourraient être utilisés, conjointement avec d'autres marqueurs de la démence déjà identifiés dans la MP, afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de leurs valeurs prédictives.

Marqueurs potentiels d'une phase pré-démentielle dans la MP. Dans les deux études de la thèse, l'inclusion d'un groupe de sujets âgés en santé nous a permis d'examiner les effets potentiels liés à la présence de la MP en comparant le groupe de patients aux contrôles sur les différentes variables EEG. Nous avons également pu comparer les patients MP-sans démence à des sujets âgés sains, ce qui nous a permis d'évaluer si certains changements EEG très précoces peuvent être observés chez ces patients, compte tenu que la majorité d'entre eux développent une démence au cours de l'évolution de la maladie (Buter et al., 2008; Hely et al., 2008; Hobson & Meara, 2015). Ainsi, nos résultats indiquent que les patients MP-sans

démence montrent : 1) une diminution de la densité des FS en SL dans les régions centrale, pariétale et occipitale; 2) une augmentation de la puissance spectrale delta et thêta durant le SP, particulièrement dans les régions temporo-pariétales; et 3) une augmentation de la puissance delta à l'éveil dans les régions fronto-temporales. Ces différences pourraient, entre autres, refléter la présence de changements sur le plan cognitif chez les patients avec la MP, qui se situent possiblement dans un processus pré-déméntiel, et ainsi servir de marqueurs EEG très précoces du développement de la démence dans la MP. Cette hypothèse devra néanmoins être investiguée dans de futurs travaux.

À cet effet, dans le deuxième article de la thèse, nous montrons également que la présence d'un TCL et d'un TCSP, deux facteurs de risque connus du déclin cognitif dans la MP (Anang et al., 2014; Fereshtehnejad et al., 2015; Hobson & Meara, 2015), était associée à des perturbations EEG plus importantes chez le sous-groupe de patients MP-sans démence. Compte tenu que les résultats des analyses EEG étaient semblables pour la catégorisation des patients avec un TCL ou un TCSP, seuls les résultats chez les patients avec un TCL sont discutés ci-après (pour les résultats, voir Article 2, Matériel supplémentaire 4). Chez les patients MP-sans démence, des différences significatives entre les groupes (avec TCL vs sans TCL) sont observées pour la puissance spectrale sigma et le ratio de ralentissement de l'EEG en SP. Cependant, aucune différence n'est retrouvée pour le ratio de ralentissement de l'EEG à l'éveil entre ces groupes. Ainsi, les patients MP-sans démence, qui demeurent à risque d'un déclin cognitif majeur, présentent au temps de base une diminution de la puissance sigma et un plus grand ratio de ralentissement en SP, et ce, à travers toutes les régions corticales, comparativement aux patients sans TCL. Enfin, nos résultats montrent que certaines anomalies

de l'EEG, spécifiques au SL et au SP, pourraient être de nouveaux marqueurs très précoces d'un processus démentiel en cours d'évolution chez les patients atteints de la MP.

Liens entre les perturbations EEG et les déficits neuropsychologiques. Compte tenu que tous les participants inclus dans les deux articles de la thèse ont complété une évaluation neuropsychologique complète lors de leur visite initiale, il nous a été possible de comparer les performances cognitives des patients selon leur devenir cognitif lors du suivi longitudinal. Tel qu'attendu, les patients MP-démence présentent au temps de base des performances inférieures aux sujets contrôles et aux patients MP-sans démence, et ce, pour la plupart des domaines cognitifs évalués (attention, fonctions exécutives, mémoire épisodique verbale et habiletés visuospatiales), à l'exception des fonctions langagières, ce qui est cohérent avec la littérature (Aarsland, 2016; Kehagia et al., 2010; Litvan et al., 2011).

Afin d'évaluer si les marqueurs EEG que nous avons identifiés sont associés à des déficits neuropsychologiques spécifiques, des corrélations ont été effectuées entre ces mesures. Globalement, nos résultats montrent que la diminution de l'amplitude des FS dans les régions occipitales, ainsi que le ralentissement de l'EEG en SP dans les dérivations temporales et occipitales, sont associés à de moins bonnes performances aux tests évaluant les habiletés visuospatiales chez les deux groupes de patients avec la MP. Soulignons que pour le deuxième article de la thèse, des corrections (*false discovery rate*) ont été apportées pour atténuer l'impact des comparaisons multiples, et suivant ces ajustements, seules les corrélations entre le ratio de ralentissement en SP et les scores aux tests visuospatiaux sont demeurées significatives. Enfin, nos résultats montrent des liens entre les anomalies de l'EEG

en SL (sigma) et en SP (ralentissement) et la baisse des performances aux épreuves visuospatiales chez les patients avec la MP. Ces marqueurs EEG en sommeil pourraient donc être complémentaires aux marqueurs cognitifs pour identifier les patients potentiellement à risques, particulièrement les troubles visuospatiaux, qui sont déjà connus comme facteurs de risque de la démence dans la MP (Kehagia et al., 2010, 2013; Williams-Gray et al., 2013).

2. Altérations de la microarchitecture du sommeil dans le vieillissement pathologique

À ce jour, aucune étude n'avait évalué les caractéristiques des OL dans la MP. Bien que celles-ci ne semblent pas liées au développement de la démence, nous montrons pour la première fois une diminution de l'amplitude des OL chez les patients avec la MP. Tel que rapporté par les études précédentes (Christensen et al., 2014; Christensen et al., 2015; Emser et al., 1988; Puca et al., 1973), nos résultats confirment la présence d'anomalies des FS dans la MP. Cependant, nous montrons que les perturbations des FS chez ces patients sont fortement associées au déclin cognitif, ce qui n'avait pas été rapporté auparavant. Deux études récentes, du même groupe de chercheurs, ont utilisé un algorithme informatique (Christensen et al., 2014) ainsi que l'analyse visuelle (Christensen et al., 2015) afin d'identifier les FS durant le SL chez un petit groupe de patients avec la MP. Dans leur première étude, seule la densité des FS a été mesurée et comparée entre les groupes de patients avec la MP (avec ou sans TCSP) et les contrôles; les patients avec la MP présentaient une diminution de la densité des FS comparativement aux contrôles, que ceux-ci soient détectés séparément en stade N2 et N3, ou combinés durant tout le SL (Christensen et al., 2014). Dans leur seconde étude, comparativement aux sujets contrôles, les patients avec la MP présentaient une diminution de

la densité et de la fréquence des FS (détectés visuellement), tandis que la durée et l'amplitude étaient plus élevées (Christensen et al., 2015). À l'exception de l'amplitude des FS, les résultats du premier article de la thèse sont compatibles avec ces deux études. Les auteurs avancent que, compte tenu la diminution de la densité des FS dans la MP, parmi les FS qui parviennent à être générés (et visibles sur le tracé EEG), ceux-ci pourraient être plus prononcés, et donc d'amplitude plus élevée (Christensen et al., 2015). En plus du statut cognitif, il est possible que la méthode de détection des FS (automatique *vs* visuelle) contribue grandement aux différences observées entre les études quant à l'amplitude des FS.

À ce jour, une seule étude avait utilisé l'analyse quantifiée de l'EEG en SP dans la MP (Wetter et al., 2001). Comparativement aux sujets contrôles, les patients avec la MP présentaient une augmentation de la puissance spectrale relative dans les fréquences alpha (7,8 – 10,5 Hz) dans le premier tiers de la nuit. Bien que non-significatifs, les résultats de notre étude montrent une tendance à une augmentation de la puissance absolue alpha chez notre cohorte de patients avec la MP, particulièrement les patients qui ont développé une démence lors du suivi. Ainsi, malgré le fait que l'étude de Wetter et collègues (2001) ait été réalisée chez des patients de novo, c'est-à-dire qu'ils n'ont reçu aucun traitement pharmacologique pour la MP, et que la puissance relative (*vs* absolue) ait été calculée, les résultats du deuxième article de la thèse demeurent relativement compatibles.

Enfin, nos résultats appuient également les études précédentes réalisées chez les patients avec la MA et présentant un TCL-a qui montrent un ralentissement de l'EEG en SP, particulièrement dans les régions corticales temporales, comparativement aux sujets sains

(Brayet et al., 2015; Petit et al., 1993). Notre étude montre que le ralentissement de l'EEG en SP peut prédire le développement futur d'une démence dans la MP. Ce ralentissement de l'EEG en SP était davantage marqué dans les régions corticales postérieures et était par ailleurs associé à de moins bonnes performances aux tâches visuospatiales chez les patients.

3. Anomalies de l'EEG comme marqueurs de la démence dans la MP : aperçu des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents

Tel que discuté dans l'introduction de la thèse, les rythmes cérébraux de l'éveil et du sommeil seraient générés par la boucle thalamo-corticale (Steriade et al., 1990). En plus des régions clés responsables de cette boucle, les structures cérébrales qui interagissent avec elle (dont le SRA), que ce soit via des projections excitatrices ou inhibitrices, doivent également être intactes afin d'assurer son bon fonctionnement. Ces régions clés peuvent impliquer à la fois la structure du cerveau, qui comprend le squelette de la matière grise (corps cellulaires) et de la matière blanche (axones des cellules nerveuses), ainsi que l'activité neuronale fonctionnelle, qui concerne davantage la mise en action des neurones, par exemple au plan neurochimique. Afin de mieux comprendre les mécanismes potentiels impliqués dans les perturbations EEG en sommeil et à l'éveil dans la MP, il convient donc d'aborder ces deux principales pistes de réflexion : 1) les anomalies cérébrales structurelles associées à la MP et 2) les dysfonctionnements neurochimiques associés à la MP.

Anomalies cérébrales structurelles associées à la MP. Des études récentes en neuroimagerie ont révélé des associations entre les paramètres des oscillations lentes (FS, OL) et l'intégrité de la matière grise et de la matière blanche chez le jeune et le sujet âgé (Dube et

al., 2015; Piantoni et al., 2013; Saletin, van der Helm, & Walker, 2013). Dans la MP, des anomalies cérébrales structurelles peuvent être observées chez les patients, et ce, même en l'absence de troubles cognitifs. Ainsi, on retrouve dans la MP une atrophie de certaines régions corticales (principalement localisées dans le cortex frontal, temporal et occipital), et sous-corticales (putamen, hippocampe et noyau accumbens) (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004; Hanganu et al., 2013; Lee et al., 2014; Pagonabarraga et al., 2013; Pereira et al., 2012; Pereira et al., 2014; Song et al., 2011; Tinaz, 2011; Zhang et al., 2015), de même qu'une diminution de l'intégrité des faisceaux de matière blanche dans le corps calleux (Melzer et al., 2013). Avec la progression de la MP, et l'apparition de la démence, l'atrophie deviendrait plus généralisée à l'ensemble du cortex, ainsi qu'à d'autres structures sous-corticales (hippocampe, gyrus parahippocampique, amygdale, thalamus, putamen et noyaux caudés) (Burton et al., 2004; Hattori et al., 2012; Melzer et al., 2012; Pagonabarraga et al., 2013; Rektorova et al., 2014; Song et al., 2011; Weintraub et al., 2011), et toucherait également de manière plus diffuse la matière blanche (régions frontales et temporales, faisceaux cingulaires, corps calleux et corona radiata) (Deng et al., 2013; Hattori et al., 2012; Melzer et al., 2013). En plus de l'atrophie corticale, des changements à la fois structuraux (diminution du volume et anomalies de la forme) et fonctionnels (diminution de l'intégrité des fibres de projections) dans le thalamus, ainsi que ses nombreux noyaux, sont observés dans la MP (Halliday, 2009; Planetta et al., 2013).

Ensemble, ces anomalies cérébrales pourraient, en partie, expliquer la diminution de la densité et de l'amplitude des FS (ainsi que de la puissance spectrale sigma) dans les dérivations corticales postérieures durant le SL. Ainsi, ces anomalies structurelles et

fonctionnelles affecteraient à la fois le *pacemaker* thalamique responsable de la génération des FS, mais également les neurones cortico-thalamiques, qui tiendraient aussi un rôle dans l'initiation et la terminaison des FS (Bonjean et al., 2011). Conséquemment, l'altération des FS en SL chez les patients atteints de la MP à risque de démence pourrait prévenir la mise en place adéquate des mécanismes de potentialisation à long terme sous-tendant les processus de plasticité cérébrale, d'apprentissage et de mémoire (Fogel & Smith, 2011; Rosanova & Ulrich, 2005; Walker, 2010), accélérant ainsi le déclin cognitif.

Les OL étant également générées par la boucle thalamo-corticale, comment expliquer le fait qu'ils ne prédisent pas le développement de la démence dans la MP? D'abord, il semble que, contrairement aux FS, les OL seraient moins associées aux performances cognitives (Lafortune et al., 2014). La diminution de l'amplitude des OL chez les patients avec la MP, indépendamment du statut cognitif, pourrait néanmoins être liée aux perturbations de la boucle thalamo-corticale, et particulièrement à la réduction de la densité des neurones corticaux chez ces patients, comme le cortex est essentiel à la synchronisation des OL (Steriade, 2006). En fait, chez des adultes âgés en santé, la diminution, avec l'âge, de l'amplitude des OL dans les régions frontales serait tributaire de la réduction de la matière grise corticale dans le gyrus frontal moyen, le lobule pariétal supérieur et le cuneus (Dube et al., 2015). Les anomalies corticales associées à la MP pourraient ainsi expliquer les changements observés dans l'amplitude des OL, indépendamment du statut cognitif des patients.

Enfin, à l'instar des FS, les anomalies cérébrales corticales et thalamiques observées dans la MP, et qui perturberaient la communication thalamo-cortico-thalamique, pourraient

également contribuer au ralentissement de l'EEG en SP et à l'éveil chez ces patients. À notre connaissance, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée aux liens entre les perturbations des rythmes cérébraux du SP et de l'éveil ainsi que l'intégrité des structures cérébrales, que ce soit chez des sujets âgés en santé ou chez des patients atteints de la MP.

Dysfonctionnements neurochimiques associés à la MP. Comme les changements cérébraux structuraux s'accompagnent de modifications dans la transmission chimique des neurones, il importe de discuter de l'apport des dysfonctionnements neurochimiques associés à la MP dans la compréhension des anomalies de l'EEG. Tel que mentionné dans l'introduction de la thèse, plusieurs systèmes neurochimiques sont perturbés dans la MP (Braak et al., 2003; Dickson et al., 2009). Notamment, la dégénérescence des systèmes cholinergiques (NTPP/NTLD et noyau basal de Meynert) a été associée à l'apparition des troubles cognitifs dans la MP (Kehagia et al., 2010; Tata et al., 2014).

Durant l'éveil et le SP, ce serait principalement l'activation du SRA vers les neurones thalamo-corticaux qui permettrait la mise en place et le maintien de l'activité EEG désynchronisée, alors que la baisse d'excitation de ce système permettrait la génération des oscillations en SL (McCarley, 2007; Steriade et al., 1990). Ainsi, de pair avec les autres noyaux du tronc cérébral ainsi que de l'hypothalamus (constituant le SRA), l'activité des neurones cholinergiques (NTPP/NTLD) serait très importante dans la génération des différents rythmes cérébraux (Siegel, 2011). Dans la MP, la dégénérescence des neurones cholinergiques du tronc cérébral, en plus de l'atrophie de plusieurs régions corticales, pourrait ainsi perturber

le bon fonctionnement de la boucle thalamo-corticale, et par conséquent altérer les rythmes EEG.

Cependant, contrairement à l'état d'éveil, le système cholinergique serait actif de façon relativement isolée durant le SP et serait par ailleurs le principal responsable de l'activité EEG durant ce stade (McCarley, 2007). Dans la MP, la mort progressive des neurones cholinergiques, et conséquemment, la diminution de la transmission de l'acétylcholine dans plusieurs régions corticales, pourrait donc expliquer le ralentissement marqué de l'EEG en SP chez les patients avec la MP à plus haut risque de développer une démence. D'ailleurs, la topographie davantage postérieure du ralentissement de l'EEG en SP chez nos patients pourrait refléter le gradient plus postéro-antérieur de la déplétion cholinergique dans la MP, particulièrement lorsqu'associée à la démence (Hilker et al., 2005; Klein et al., 2010; Muller & Bohnen, 2013; Shimada et al., 2009). Dans notre étude, l'association entre le ratio de ralentissement en SP dans les régions postérieures et la baisse de performances aux épreuves visuospatiales pourrait également rendre compte de cette dénervation cholinergique dans les régions corticales postérieures. En effet, une étude précédente a montré un lien entre la réduction de l'activité cholinergique et la présence de déficits aux tâches visuospatiales dans la MP (Bohnen et al., 2006).

Durant l'éveil, un large éventail de neurotransmetteurs (glutamate, noradrénaline, DA, sérotonine, histamine, orexine, acétylcholine) est nécessaire à la génération et au maintien des rythmes cérébraux, qui permettent par ailleurs les comportements et les interactions avec l'environnement (Jones, 2005). Ainsi, aucun de ces systèmes ne serait à lui seul responsable

des rythmes EEG de l'éveil. Il devient alors plus difficile d'établir des liens quant aux mécanismes pathophysiologiques potentiels qui sous-tendraient la présence d'anomalies de l'EEG chez un individu. Tel que discuté dans l'introduction de la thèse, compte tenu de l'implication du système cholinergique dans l'apparition des troubles de la mémoire dans la MA, la plupart des études se sont penchées sur les perturbations de ce système dans la MP. Comme le démontre le large éventail des symptômes non-moteurs dans la MP (troubles cognitifs, dysfonctions autonomiques, troubles du sommeil, troubles de l'humeur), ainsi que les perturbations chimiques qui les sous-tendraient (cholinergique, noradrénergique, sérotoninergique) (Barone, 2010), la plupart des systèmes de neurotransmission seraient altérés au cours de l'évolution de la MP. Conjointement à la déplétion cholinergique marquée, la baisse d'activité des systèmes DA, noradrénergiques et sérotoninergiques pourrait ainsi contribuer au ralentissement de l'EEG à l'état d'éveil au repos dans la MP, et ce, particulièrement chez les patients plus à risque de développer une démence.

4. Limites des études

La principale limite de cette thèse concerne la taille de l'échantillon, qui était relativement petite, particulièrement pour le groupe de patients qui ont développé une démence ($n = 18$). Bien que la durée de notre suivi longitudinal, variant entre 2 et 7 ans (moyenne 4,5 ans), nous a permis d'obtenir un échantillon raisonnable de patients avec la MP ayant développé une démence (26 %), la prolongation du suivi de certains patients aurait toutefois permis d'augmenter le nombre de patients dans le groupe converti. Ceci aurait entre autres rehaussé la puissance statistique de nos analyses (p. ex., corrélationnelles), particulièrement pour l'investigation de l'EEG en SP et à l'éveil, pour lesquelles la taille du groupe de patients

converti était plus petite ($n = 14$ et $n = 15$; quelques patients ont été exclus des analyses en raison d'artéfacts trop importants, d'une absence de SP durant la nuit d'enregistrement ou d'une absence d'un EEG d'éveil au matin).

De plus, bien que tous les participants aient complété une évaluation neuropsychologique lors de leur première visite au laboratoire, une partie de notre cohorte de patients avec la MP (40 %) n'a pas pu être réévaluée en neuropsychologie lors du suivi longitudinal. Dans certains cas, les patients n'étaient pas en mesure de se présenter au laboratoire pour des raisons de santé (p. ex., difficultés physiques et/ou cognitives sévères). Chez 18 patients avec la MP, le statut cognitif a donc été déterminé par les résultats aux tests de dépistage cognitif global (Montreal Cognitive Assessment et/ou Mini-Mental State Examination), alors que pour neuf patients, une entrevue téléphonique avec le patient et ses proches a été effectuée par le neurologue, et lorsque nécessaire, le statut cognitif a été établi par consensus entre le neurologue, le neuropsychologue et le médecin traitant. Bien que l'évaluation neuropsychologique demeure la référence par excellence pour caractériser le profil cognitif d'un individu, et par le fait même statuer sur la présence ou non de troubles cognitifs, nous demeurons confiants quant à la catégorisation du statut cognitif de l'ensemble de nos patients. D'ailleurs, dans le cadre des deux études de la thèse, nous avons réalisé des analyses supplémentaires en incluant seulement les patients avec la MP qui ont eu une évaluation neuropsychologique complète (première étude) ou une évaluation cognitive (deuxième étude), et les résultats principaux demeurent les mêmes.

Enfin, il est difficile d'exclure tout effet potentiel de la prise de médicaments chez nos patients avec la MP sur l'EEG en sommeil et à l'éveil. Compte tenu l'éventail des symptômes moteurs et non-moteurs dans la MP, la majorité des patients reçoivent un traitement pharmacologique pour les symptômes dépressifs et anxieux, de même que des agents inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour certains patients qui présentent des troubles cognitifs. Les patients inclus dans les deux études de la thèse ont poursuivi leur traitement pharmacologique usuel, incluant les agents DA, au cours de leur visite au laboratoire de sommeil. Ainsi, et tel qu'attendu, les patients MP-démence prenaient, en moyenne, une dose plus élevée d'agents DA au temps de base comparativement aux patients MP-sans démence, et ces patients se situaient également dans un stade plus avancé de la maladie selon l'échelle de *Hoehn and Yahr*. Cependant, la même proportion de patients (environ la moitié) consommait des médicaments non-DA, incluant des agents antiparkinsoniens (p. ex., amantadine, selegiline), des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des antidépresseurs et des benzodiazépines. Dans la première étude de la thèse, nous avons réalisé des analyses supplémentaires en excluant les trois patients qui prenaient des agents inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (groupe MP-démence) et les différences de groupes quant aux paramètres des FS demeuraient significatives. Dans le cadre de la deuxième étude de la thèse, ces analyses n'ont pas été répétées, mais comme les agents inhibiteurs de l'acétylcholinestérase empêchent la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique, et que nous proposons que les anomalies du SP sont liées à la déplétion cholinergique chez les patients avec la MP qui vont développer une démence, l'augmentation pharmacologique de l'activité cholinergique chez trois de nos patients pourrait en fait avoir atténué nos différences de groupes, qui auraient été possiblement plus marquées sans la prise de ces agents.

Néanmoins, il demeure possible que l'interaction entre les différents agents pharmacologiques puisse avoir un effet sur l'activité EEG en sommeil et à l'éveil. La littérature actuelle sur le sujet est cependant très pauvre chez l'humain.

5. Contributions originales de la thèse

Une des principales contributions de la thèse provient du recours au plan de recherche longitudinal, qui permet notamment l'investigation de certaines variables au long cours chez une même cohorte de patients. Ainsi, il nous a été possible d'identifier de nouveaux marqueurs prospectifs du développement de la démence chez des patients avec la MP, qui initialement ne présentaient aucun trouble cognitif majeur. Par ailleurs, l'analyse de l'EEG à travers trois états de conscience et chez une même cohorte de patients nous a permis de caractériser l'activité EEG dans une perspective plus globale, ce qui favorise une compréhension plus intégrative des mécanismes pathophysiologiques en jeu dans la MP associée à des troubles cognitifs.

Enfin, il appert de souligner que dans les deux articles de la thèse, par souci de qualité et de rigueur, nous avons réalisé des analyses supplémentaires afin de contrôler pour des facteurs cliniques liés à la MP. Notamment, les symptômes dépressifs et anxieux, la sévérité et la durée de la maladie, ainsi que la dose de médication DA, ont été mis en co-variables lorsqu'ils présentaient une association avec les paramètres EEG. Le contrôle de ces variables cliniques nous permet ainsi, dans une certaine mesure, d'atténuer l'impact potentiel de ces facteurs sur nos résultats.

6. Avenues de recherches futures

De pair avec les évaluations neuropsychologiques, il pourrait être intéressant d'effectuer un suivi longitudinal des changements EEG chez les patients avec la MP afin d'évaluer si les anomalies EEG identifiées dans la présente thèse progressent avec l'évolution de la maladie et la détérioration cognitive. De plus, considérant les hypothèses formulées dans la présente thèse quant aux mécanismes pathophysiologiques sous-tendant les perturbations de l'EEG dans la MP, il serait également pertinent de clarifier le rôle des dysfonctionnements cérébraux associés à la MP dans les structures clés responsables de la génération des rythmes cérébraux en sommeil et à l'éveil. Ainsi, il serait intéressant d'investiguer les liens entre les changements EEG et les anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles chez les patients atteints de la MP. Pour ce faire, le recours à des techniques de neuroimagerie anatomique structurelle, dont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et fonctionnelle, dont l'IRMf, pourrait être envisagé, d'autant plus que ces techniques d'analyse offrent une résolution spatiale supérieure à celle de l'EEG. Également, l'utilisation de la tomographie par émission de positrons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP, ou *SPECT* en anglais), deux techniques d'imagerie qui emploient des produits radioactifs afin d'enregistrer l'activité métabolique de certaines parties du corps, dont le cerveau, pourrait apporter un nouvel éclairage aux mécanismes pathologiques associés à la MP. Ces données pourraient être mise en relation avec les marqueurs EEG en sommeil et à l'éveil.

7. Conclusion

L'identification de facteurs de risque cliniques ou de marqueurs de la détérioration cognitive dans la MP est essentielle, non seulement pour le diagnostic précoce des patients à

risque qui pourront éventuellement bénéficier de traitements préventifs et adaptés, mais également afin de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques sous-tendant l'apparition des troubles cognitifs dans la MP. Les résultats de la présente thèse montrent que les anomalies de l'EEG durant le SL (activité des FS) et le SP (ralentissement) seraient de nouveaux biomarqueurs du développement de la démence dans la MP. Bien que d'autres études utilisant des techniques d'imagerie plus précises soient nécessaires, l'état actuel de nos connaissances sur les substrats neuronaux responsables de rythmes cérébraux nous permet néanmoins de cerner certains mécanismes pathologiques potentiels menant au déclin cognitif dans la MP, notamment le dysfonctionnement des systèmes cholinergiques.

Bibliographie

- Aarsland, D. (2016). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S144-148.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010a). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 20(3), 633-639.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010b). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 18-22.
- AASM. (2005). *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* (2nd edition). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Dreetz Gjerstad, M., & Larsen, J. P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*, 255 Suppl 5, 18-32.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Soricelli, A., . . . Rossini, P. M. (2014). Cortical sources of resting state electroencephalographic alpha rhythms deteriorate across time in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 35(1), 130-142.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., . . . Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res*, 217(1), 117-121.

- Barone, P. (2010). Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol*, 17(3), 364-376.
- Bodizs. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res*, 14(3), 285-92.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., . . . Dekosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol*, 253(2), 242-247.
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T., & Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci*, 31(25), 9124-9134.
- Born, J. (2010). Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World J Biol Psychiatry*, 11 Suppl 1, 16-21.
- Bousleiman, H., Zimmermann, R., Ahmed, S., Hardmeier, M., Hatz, F., Schindler, C., . . . Fuhr, P. (2014). Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(11), 884-890.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Brayet, P., Petit, D., Frauscher, B., Gagnon, J. F., Gosselin, N., Gagnon, K., . . . Montplaisir, J. (2015). Quantitative EEG of Rapid-Eye-Movement Sleep: A Marker of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Clin EEG Neurosci*, 47(2), 134-141.

- Broeders, M., de Bie, R. M., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *81*(4), 346-352.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, *92*(3), 1087-1187.
- Brunner, H., Wetter, T. C., Hogl, B., Yassouridis, A., Trenkwalder, C., & Friess, E. (2002). Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord*, *17*(5), 928-933.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, *127*(Pt 4), 791-800.
- Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, *70*(13), 1017-1022.
- Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for Diagnosing Parkinson's Disease *Ann Neurol*, *32*, S125-127.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., . . . Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *Eur J Neurosci*, *33*(4), 758-766.

- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E. D., Sabbagh, M. N., . . . Adler, C. H. (2015). Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 5(1), 117-124.
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., . . . Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(6), 348-354.
- Charcot, J. M. (1886). *Oeuvres complètes* (Tome I). *Leçons sur les maladies du système nerveux* (recueillies et publiées par D. M. Bourneville). Paris, France: Bureaux du Progrès Médical, A. Delahaye & E. Lecrosnier.
- Charcot, J. M., & Vulpian, A. (1861). *De la paralysie agitante* (II). *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, n° 51, 20 décembre, pp. 816-820.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245.
- Christensen, J. A., Kempfner, J., Zoetmulder, M., Leonthin, H. L., Arvastson, L., Christensen, S. R., . . . Jennum, P. (2014). Decreased sleep spindle density in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 125(3), 512-519.
- Christensen, J. A., Nikolic, M., Warby, S. C., Koch, H., Zoetmulder, M., Frandsen, R., . . . Jennum, P. J. (2015). Sleep spindle alterations in patients with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*, 9, 233.

- Dalrymple-Alford, J. C., Livingston, L., MacAskill, M. R., Graham, C., Melzer, T. R., Porter, R. J., . . . Anderson, T. J. (2011). Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(4), 629-636.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42(1), 33-50.
- Deng, B., Zhang, Y., Wang, L., Peng, K., Han, L., Nie, K., . . . Wang, J. (2013). Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 28(2), 154-164.
- Dickson, D. W., Fujishiro, H., Orr, C., DelleDonne, A., Josephs, K. A., Frigerio, R., . . . Ahlskog, J. E. (2009). Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S1-5.
- Diederich, N. J., Rufra, O., Pieri, V., Hipp, G., & Vaillant, M. (2013). Lack of polysomnographic Non-REM sleep changes in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28(10), 1443-1446.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126.
- Domellof, M. E., Ekman, U., Forsgren, L., & Elgh, E. (2015). Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand*, 132(2), 79-88.
- Dringenberg, H. C., & Kuo, M. C. (2006). Cholinergic, histaminergic, and noradrenergic regulation of LTP stability and induction threshold: cognitive implications. *EXS*, 98, 165-183.

- Dube, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., . . . Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *J Neurosci*, 35(20), 7795-7807.
- Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C., & Aarsland, D. (2010). Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(2), 160-165.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(12), 1689-1707.
- Emser, W., Brenner, M., Stober, T., & Schimrigk, K. (1988). Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol*, 235(3), 177-179.
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*, 11(5), 429-442.
- Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol*, 72(8), 863-873.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(5), 1154-1165.
- Fogel, S. M., Smith, C. T., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res*, 180(1), 48-61.

- Gagnon, J. F., Bedard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589.
- Gagnon, J. F., Petit, D., Latreille, V., & Montplaisir, J. (2008). Neurobiology of sleep disturbances in neurodegenerative disorders. *Curr Pharm Des*, 14(32), 3430-3445.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*, 5(5), 424-432.
- Gais, S, Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. *J Neurosci*, 22(15), 6830-6834.
- Galvin, J. E., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2001). Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol*, 58(2), 186-190.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56(1), 33-39.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51(6), 745-752.
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(9), 1129-1136.
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, 138(Pt 6), 1454-1476.
- Gut, N. K., & Winn, P. (2016). The pedunculopontine tegmental nucleus-A functional hypothesis from the comparative literature. *Mov Disord*, 31(5), 615-624.

- Hall, H., Reyes, S., Landeck, N., Bye, C., Leanza, G., Double, K., . . . Kirik, D. (2014). Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*, 137(Pt 9), 2493-2508.
- Halliday, G. M. (2009). Thalamic changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3, S152-155.
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 29(5), 634-650.
- Han, C. X., Wang, J., Yi, G. S., & Che, Y. Q. (2013). Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cogn Neurodyn*, 7(4), 351-359.
- Hanganu, A., Bedetti, C., Jubault, T., Gagnon, J. F., Mejia-Constain, B., Degroot, C., . . . Monchi, O. (2013). Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration. *Mov Disord*, 28(10), 1360-1369.
- Happe, S., Anderer, P., Pirker, W., Klosch, G., Gruber, G., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2004). Sleep microstructure and neurodegeneration as measured by [123I]beta-CIT SPECT in treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 251(12), 1465-1471.
- Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A., . . . Mizusawa, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 33(3), 727-739.
- He, X., Zhang, Y., Chen, J., Xie, C., Gan, R., Wang, L., & Wang, L. (2016). Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's disease patients. *Int J Neurosci*, 1-7.

- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6), 837-844.
- Herholz, K., Weisenbach, S., & Kalbe, E. (2008). Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia*, 46(6), 1642-1647.
- Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., . . . Heiss, W. D. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65(11), 1716-1722.
- Hobson, P., & Meara, J. (2015). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30(10), 1048-1055.
- Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D., & Nissen, C. (2012). EEG Sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *J Sleep Res*, 21(6), 612-619.
- Horsfall, L., Petersen, I., Walters, K., & Schrag, A. (2013). Time trends in incidence of Parkinson's disease diagnosis in UK primary care. *J Neurol*, 260(5), 1351-1357.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Hughes, S. W., & Crunelli, V. (2005). Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *Neuroscientist*, 11(4), 357-372.

- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*, 27(1), 8-30.
- Jerusalinsky, D., Kornisiuk, E., & Izquierdo, I. (1997). Cholinergic neurotransmission and synaptic plasticity concerning memory processing. *Neurochem Res*, 22(4), 507-515.
- Jones, B. E. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*, 26(11), 578-586.
- Kalaitzakis, M. E., Graeber, M. B., Gentleman, S. M., & Pearce, R. K. (2008). Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 116(1), 125-128; author reply 129-131.
- Kamei, S., Morita, A., Serizawa, K., Mizutani, T., & Hirayanagi, K. (2010). Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol*, 27(3), 193-197.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9(12), 1200-1213.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, 11(2), 79-92.
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G., Sabbagh, M. N., . . . Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77(2), 118-124.

- Klein, J. C., Eggers, C., Kalbe, E., Weisenbach, S., Hohmann, C., Vollmar, S., . . . Hilker, R. (2010). Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*, 74(11), 885-892.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dube, J., Bouchard, M., . . . Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res*, 23(2), 159-167.
- Lee, H. M., Kwon, K. Y., Kim, M. J., Jang, J. W., Suh, S. I., Koh, S. B., & Kim, J. H. (2014). Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(6), 622-626.
- Lill, C. M., Roehr, J. T., McQueen, M. B., Kavvoura, F. K., Bagade, S., Schjeide, B. M., . . . Bertram, L. (2012). Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS Genet*, 8(3), e1002548.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26(10), 1814-1824.
- Liu, A. K., Chang, R. C., Pearce, R. K., & Gentleman, S. M. (2015). Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 129(4), 527-540.
- Louie, K., & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29(1), 145-156.
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G., . . . Brinkmeyer, J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive

- impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(11), 1148-1155.
- Margis, R., Schonwald, S. V., Carvalho, D. Z., Gerhardt, G. J., & Rieder, C. R. (2015). NREM sleep alpha and sigma activity in Parkinson's disease: evidence for conflicting electrophysiological activity? *Clin Neurophysiol*, 126(5), 951-958.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613.
- Massimini, M., Tononi, G., & Huber, R. (2009). Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci*, 29(9), 1761-1770.
- McCarley, R. W. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*, 8(4), 302-330.
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., . . . Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(2), 188-194.
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., . . . Anderson, T. J. (2013). White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. *Neurology*, 80(20), 1841-1849.
- Morita, A., Kamei, S., Serizawa, K., & Mizutani, T. (2009). The relationship between slowing EEGs and the progression of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*, 26(6), 426-429.
- Muller, M. L., & Bohnen, N. I. (2013). Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(9), 377.

- Nie, K., Zhang, Y., Huang, B., Wang, L., Zhao, J., Huang, Z., . . . Wang, L. (2013). Marked N-acetylaspartate and choline metabolite changes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(3), 329-334.
- Pacelli, C., Giguere, N., Bourque, M. J., Levesque, M., Slack, R. S., & Trudeau, L. E. (2015). Elevated Mitochondrial Bioenergetics and Axonal Arborization Size Are Key Contributors to the Vulnerability of Dopamine Neurons. *Curr Biol*, 25(18), 2349-2360.
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., . . . Gomez-Anson, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8(1), e54980.
- Pahapill, P. A., & Lozano, A. M. (2000). The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 12 (Pt 9), 1767-1783.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(2), 223-236.
- Parkkinen, L., Pirttila, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 115(4), 399-407.
- Peeraully, T., Yong, M. H., Chokroverty, S., & Tan, E. K. (2012). Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov Disord*, 27(14), 1729-1737.
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M. J., Compta, Y., Junque, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*, 33(11), 2521-2534.

- Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Bronnick, K., Lebedev, A., Westman, E., & Aarsland, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, 82(22), 2017-2025.
- Perez, F., Helmer, C., Foubert-Samier, A., Auriacombe, S., Dartigues, J. F., & Tison, F. (2012). Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement*, 8(6), 463-469.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62(7), 1160-1163.
- Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S., & Montplaisir, J. (1993). Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 14(2), 141-145.
- Piantoni, G., Poil, S. S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *J Neurosci*, 33(1), 227-233.
- Planetta, P. J., Schulze, E. T., Geary, E. K., Corcos, D. M., Goldman, J. G., Little, D. M., & Vaillancourt, D. E. (2013). Thalamic projection fiber integrity in de novo Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(1), 74-79.
- Puca, F. M., Bricolo, A., & Turella, G. (1973). Effect of L-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 35(3), 327-330.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93(2), 681-766.

- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., . . . Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Neuroreport*, 19(11), 1159-1162.
- Rektorova, I., Biundo, R., Marecek, R., Weis, L., Aarsland, D., & Antonini, A. (2014). Grey matter changes in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *PLoS One*, 9(1), e85595.
- Ritz, B. R., Paul, K. C., & Bronstein, J. M. (2016). Of Pesticides and Men: a California Story of Genes and Environment in Parkinson's Disease. *Curr Environ Health Rep*, 3(1), 40-52.
- Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., & McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD006504.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25(41), 9398-9405.
- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage*, 83, 658-668.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., . . . Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., . . . Zeitlhofer, J. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res*, 1191, 127-135.

- Schlede, N., Zimmermann, R., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., Hatz, F., . . . Fuhr, P. (2011). Clinical EEG in cognitively impaired patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*, 310(1-2), 75-78.
- Shimada, H., Hirano, S., Shinotoh, H., Aotsuka, A., Sato, K., Tanaka, N., . . . Irie, T. (2009). Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*, 73(4), 273-278.
- Shpirer, I., Miniovitz, A., Klein, C., Goldstein, R., Prokhorov, T., Theitler, J., . . . Rabey, J. M. (2006). Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*, 21(9), 1432-1438.
- Siegel, J. M. (2011). Sleep mechanisms and phylogeny. Dans M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (Eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5th edition). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Sixel-Doring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054.
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord*, 26(2), 289-296.
- Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2), 243-276.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087-1106.

- Steriade, M., Datta, S., Pare, D., Oakson, G., & Curro Dossi, R. C. (1990). Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*, *10*(8), 2541-2559.
- Steriade, M., & McCarley, R.W. (2005). *Brain control of wakefulness and sleep* (2nd edition). New York, New York: Springer.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, *262*(5134), 679-685.
- Suzuki, H., Uchiyama, M., Aritake, S., Kuriyama, K., Kuga, R., Enomoto, M., & Mishima, K. (2012). Alpha activity during rem sleep contributes to overnight improvement in performance on a visual discrimination task. *Percept Mot Skills*, *115*(2), 337-348.
- Tata, A. M., Velluto, L., D'Angelo, C., & Reale, M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *13*(7), 1294-1303.
- Tinaz, S., Courtney, M. G., & Stern, C. E. (2011). Focal Cortical and Subcortical Atrophy in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*, *26*(3), 436-441.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, *62*(2), 143-150.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, *10*(1), 49-62.
- Van Den Eeden, S. K. (2003). Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol*, *157*(11), 1015-1022.
- Vasconcellos, L. F., & Pereira, J. S. (2015). Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review. *J Clin Exp Neuropsychol*, *37*(9), 988-993.

- Wailke, S., Herzog, J., Witt, K., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2011). Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 18(4), 590-596.
- Walker, M. P. (2010). Sleep, memory and emotion. *Prog Brain Res*, 185, 49-68.
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., . . . Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 68(12), 1562-1568.
- Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2012). Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3), 490-500.
- Wetter, T. C., Brunner, H., Hogl, B., Yassouridis, A., Trenkwalder, C., & Friess, E. (2001). Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 16(5), 928-933.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 84(11), 1258-1264.
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 75(4), 637-639.
- Wulff, A., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*, 11(8), 589-599.

- Yamada, T., & Meng, E. (2010). *Practical guide for clinical neurophysiologic testing: EEG*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Yong, M. H., Fook-Chong, S., Pavanni, R., Lim, L. L., & Tan, E. K. (2011). Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS One*, 6(7), e22511.
- Zhang, J., Zhang, Y. T., Hu, W. D., Li, L., Liu, G. Y., & Bai, Y. P. (2015). Gray matter atrophy in patients with Parkinson's disease and those with mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study. *Int J Clin Exp Med*, 8(9), 15383-15392.
- Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Hatz, F., Schindler, C., Bousleiman, H., Ahmed, S., . . . Fuhr, P. (2015). Correlation of EEG slowing with cognitive domains in nondemented patients with Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39(3-4), 207-214.

Curriculum Vitae abrégé

Formation académique

- 2010-2016 Doctorat en neuropsychologie clinique, recherche/intervention (Ph.D.)
Université de Montréal
- 2007-2010 Baccalauréat spécialisé en psychologie (B.Sc.)
Université de Montréal

Bourses de formation

- 2016-2019 Bourse de recherche postdoctorale des IRSC – 150 000\$
- 2013-2016 Bourse de doctorat des IRSC – 105 000\$
- 2012-2013 Bourse de doctorat du FRQS – 20 000\$
- 2011-2012 Bourse de maîtrise du FRQS – 15 000\$
- 2010-2011 Bourse de maîtrise des IRSC – 17 500\$
- 2009 Bourse d'initiation à la recherche FORMSAV – 5000\$

Prix d'excellence et distinctions

- 2015 Prix d'excellence (présentation affichée), HSCM – 250\$
- 2015 Prix d'excellence (présentation orale), Université de Montréal – 350\$
- 2015 Prix Guy Bégin (article scientifique), SQRP – 500\$
- 2015 Prix d'excellence (présentation orale), CERNEC – 500\$
- 2014 Prix d'excellence (présentation orale), NeuroQAM – 250\$
- 2014 Prix d'excellence (présentation orale), HSCM – 250\$
- 2014 Prix d'excellence (présentation affichée), SQRP – 250\$
- 2014 Prix d'excellence (présentation affichée), CERNEC – 250\$
- 2013 Prix d'excellence sur le vieillissement, IRSC – 250\$
- 2012 Bourse de voyage, IRSC – 1000\$
- 2012 Bourse de voyage, Université de Montréal – 250\$
- 2012 Bourse de voyage, RQRV – 1000\$
- 2012 Prix d'excellence (présentation affichée), HSCM – 250\$
- 2011 Prix d'excellence (présentation affichée), HSCM – 250\$

- 2011 Prix d'excellence (symposium), Université de Montréal – 500\$
- 2010 Bourse de voyage, RQRV – 1000\$
- 2010 Prix d'excellence (présentation affichée), HSCM – 250\$
- 2009 Prix d'excellence (présentation orale), HSCM – 250\$

Expérience d'enseignement universitaire

- 2015 Chargée de cours, PSY2007Z – Laboratoire 1, Analyse expérimentale du sommeil, Université de Montréal

Articles publiés

1. **Latreille V**, Carrier J, Gaudet-Fex B, Rodrigues-Brazète J, Panisset M, Chouinard S, Postuma RB, Gagnon JF (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain* 139: 1189-99.
 2. Bertrand JA, McIntosh AR, Postuma RB, Kovacevic N, **Latreille V**, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF (2016). Brain connectivity alterations are associated with the development of dementia in Parkinson's disease. *Brain Connect* 6: 216-24.
 3. Béland SG, Postuma RB, **Latreille V**, Bertrand JA, Panisset M, Chouinard S, Wolfson C, Gagnon JF. (2015). Observational study of the relation between Parkinson's disease and sleep apnea. *J Parkinsons Dis* 5: 805-11.
 4. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang J, **Latreille V**, Gagnon JF, Postuma RB (2015). Clinical subtypes of Parkinson's disease and disease progression : data-driven comparison of new phenotypes with other cluster solutions. *JAMA Neurol* 72: 863-73.
 5. **Latreille V**, Carrier J, Lafortune M, Postuma RB, Bertrand JA, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging* 36: 1083-90.
- *Cet article a été sélectionné pour le concours du Prix Guy Bégin 2015
6. Anang J, Gagnon JF, Bertrand JA, Rios Romenets S, **Latreille V**, Panisset M, Montplaisir J, Postuma RB. (2014). Predictors of dementia in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Neurology* 83: 1253-60.
 7. Rahayel S, Montplaisir J, Monchi O, Bedetti C, Postuma RB, Brambati S, Carrier J, Joubert S, **Latreille V**, Jubault T, Gagnon JF. (2014). Patterns of gray matter abnormalities in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 30: 680-7.

8. Lafortune M, Gagnon JF, Martin N, **Latreille V**, Dubé J, Bouchard M, Bastien C, Carrier J. (2014). Sleep spindles and REM Sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res* 23: 159-67.
9. Postuma RB, Gagnon JF, Tuineag M, Bertrand JA, **Latreille V**, Desjardins C, Montplaisir J. (2013). Antidepressants and REM sleep behavior disorder – Is there evidence of neurodegeneration? *Sleep* 36: 1579-85.
10. Fogel S, Martin N, Lafortune M, Barakat M, Debas K, **Latreille V**, Gagnon JF, Doyon J, Carrier J. (2012). N-REM sleep oscillations and brain plasticity in aging. *Front Neurol* 3: 1-7.
11. Lafortune M, Gagnon JF, **Latreille V**, Vandewalle G, Martin N, Filipini D, Doyon J, Carrier J. (2012). Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle aged subjects. *PloS One* 7: e43224.
12. Rios Romenets S, Gagnon JF, **Latreille V**, Panisset M, Chouinard S, Montplaisir J, Postuma RB. (2012). REM sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 27: 996-1003.
13. **Latreille V**, Carrier J, Montplaisir J, Lafortune M, Gagnon JF. (2011). Non-rapid eye movement sleep characteristics in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci* 310: 159-62.
14. Villeneuve S, Rodrigues-Brazète J, Joncas S, Postuma RB, **Latreille V**, Gagnon JF. (2011). The validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31: 210-17.
15. Gagnon JF, Postuma RB, Joncas S, Desjardins C, **Latreille V**. (2010). The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 25: 936-40.
16. Gagnon JF, Petit D, **Latreille V**, Montplaisir J. (2008). Neurobiology of sleep disturbances in neurodegenerative disorders. *Curr Pharm Des* 14: 3430-45.